Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

+ *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.

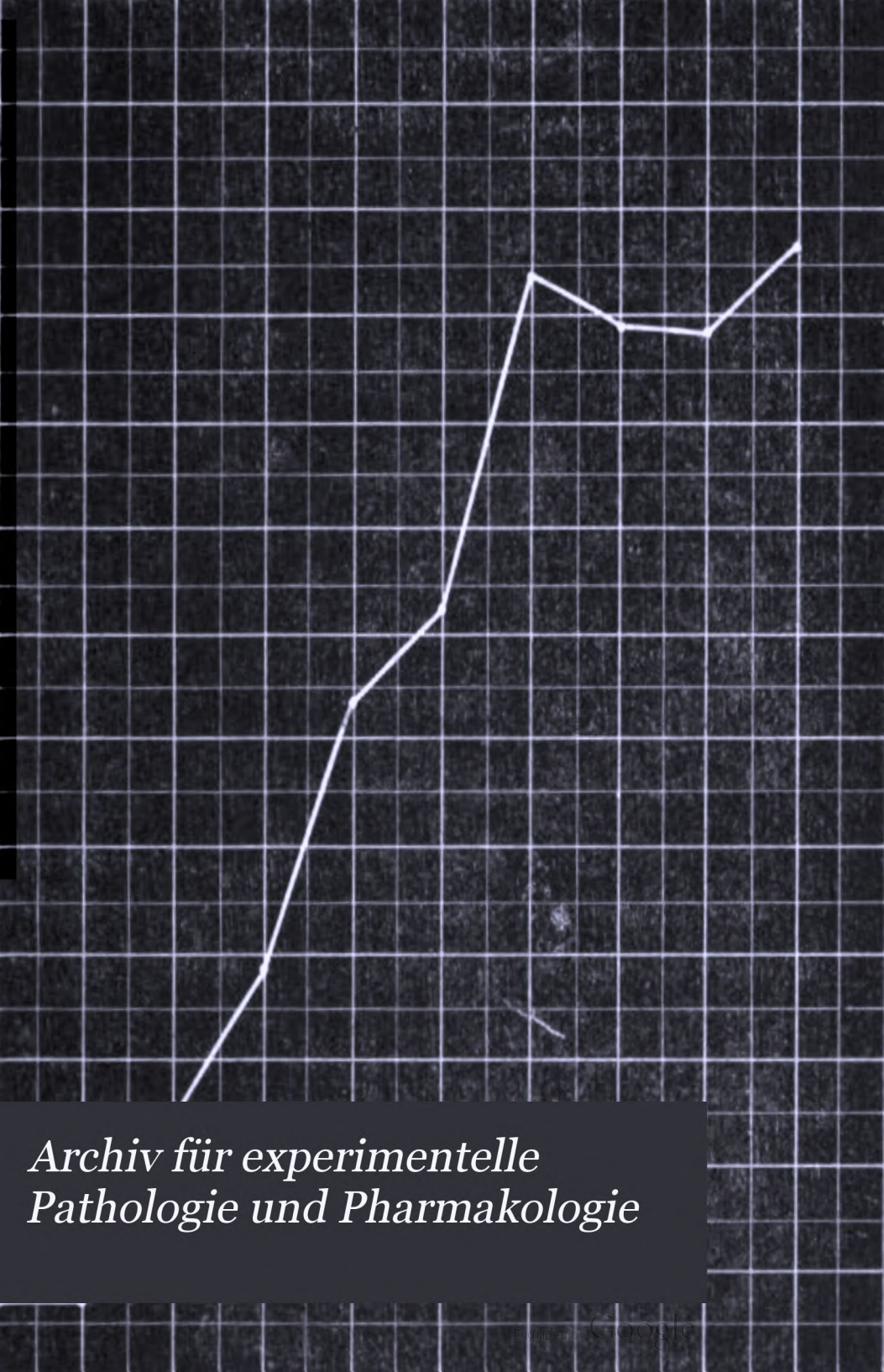
+ *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.

+ *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.

+ *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter `http://books.google.com` durchsuchen.



Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN HANNOVER, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. F. RIEGEL IN GIESSEN, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN MAGDEBURG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND Dr. O. SCHMIEDEBERG

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE
STRASSBURG I. E.

DREIUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 59 ABBILDUNGEN IM TEXT UND 8 TAFELN.

LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1905.

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
JUL 18 1906
LIBRARY.

CATALOGUED
JUL 18 1906
E. H. B.

Digitized by Google

Inhalt des dreiundfünfzigsten Bandes.

Erstes Heft

(ausgegeben am 19. Juni 1905).

Seite

I. Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.
Über die Bedingungen der autolytischen Eiweißspaltung in der Leber. Von Dr. Julius Baer und Dr. Adam Loeb 1

II.—IV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion:

3. Mitteilungen über den Mechanismus der Coffeindiurese. Nach z. T. gemeinschaftlichen Versuchen mit W. M. Fletcher (Cambridge) und V. E. Henderson (Toronto) von Prof. O. Loewi. (Mit Tafel I—IV) 15
4. Mitteilung: Über den Mechanismus der Salzdiurese. Nach z. T. gemeinschaftlichen Versuchen mit N. H. Alcock (London) von Prof. O. Loewi. (Mit 4 Kurven im Text und Tafel V—VII) . 33
5. Mitteilung: Über den Mechanismus der Harnstoffdiurese. Von Dr. V. E. Henderson (Toronto) und Prof. O. Loewi (Marburg) 49

V. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Über die Wirkung der Vasodilatatorenreizung. Von Dr. V. E. Henderson (Toronto) und Prof. O. Loewi (Marburg). (Mit 1 Abbildung) 56

VI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Über den Einfluß von Pilocarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse. Ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen Organtätigkeit und Organdurchblutung. Von Dr. V. E. Henderson (Toronto) und Prof. O. Loewi (Marburg) 62

Digitized by Google

Seite

VII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.
I. Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen. II Über das pharmakologische Verhalten einiger Condensationsprodukte von p-Aminoacetophenon mit Aldehyden. III. Pharmakologische Studien in der Sulfon-Reihe. Von Dr. med. Herm. Hildebrandt, Privatdozenten und Assistenten des Institutes 76

Zweites Heft

(ausgegeben am 18. Juli 1905).

VIII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. Von Dr. Rud. Ehrmann 97

IX. Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.
Welche Bestandteile des Kaffees sind die Träger der erregenden Wirkung? Von M. Geiser, med. pract. in Zürich. (Mit 14 Abbildungen) 112

X. Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.
Über die Wirkung des Adrenalins auf die Hautdrüsensekretion des Frosches. Von Dr. Rud. Ehrmann 137

XI. Aus der medizinischen Universitätsklinik (Prof. Quincke) zu Kiel.
Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Von Dr. Külbs. Nach einem im physiologischen Verein zu Kiel am 3. Dezbr. 04 gehaltenen Vortrag. (Mit 8 Abbildungen) . . 140

XII. Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.
Leucocytose unter Einwirkung der Bestandteile der Folia Digitalis. Von Ch. Herzig 157

Drittes Heft

(ausgegeben am 23. August 1905).

XIII. Aus dem Laboratorium der Psychiatrischen Klinik in Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. F. Nissl.)
Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. Von W. Erb jun. (Mit 4 Abbildungen im Text und Tafel VIII) 173

Digitized by Google

Seite

XIV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.
Über die Wirkung synthetischer, dem Adrenalin verwandter Stoffe. Von Otto Loewi und Hans Meyer. (Mit 12 Kurven) . . . 213

XV. Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Kopenhagen.
Die Wirkung der Kalisalze auf die Kreislaufsorgane. Von Dr. P. Tetens Hald, ehem. Assistent des Institutes. (Mit 7 Kurven) 227

Viertes Heft

(ausgegeben am 13. September 1905).

XVI. Aus dem Institut für allgemeine Pathologie (Prof. R. Klemensiewicz) in Graz.
Über das Verhalten von Salzlösungen im Magen. Von Privatdozent Dr. Th. Pfeiffer 261

XVII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie in Straßburg.
184. Die „Viskosität" des Blutes. Von Dr. W. Heubner, ehemal. Assistenten des Instituts. (Mit 1 Abbildung) 280

XVIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
185. Mytolin, ein Eiweißkörper aus Muskeln. Von Dr. W. Heubner, ehemaligem Assistenten des Instituts 302

XIX. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg
186. Pharmakologisches und Chemisches über das Physostigmin. Von Dr. W. Heubner, ehemaligem Assistenten des Instituts . 313

XX. Bemerkungen über den Pankreasdiabetes. Zur Abwehr gegen Eduard Pflüger von O. Minkowski 331

Fünftes Heft

(ausgegeben am 8. November 1905).

XXI. Ein Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese der durch Infektion mit Pneumokokken experimentell erzeugten Paralysen. Von Dr. Luigi Panichi, Privatdozent und Assistent am Institut für allgemeine Pathologie von Prof. Tizzoni in Bologna. (Mit 8 Abbildungen) 339

Digitized by Google

Seite

XXII. Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg. (Prof. Dr. v. Krehl.)
Über die Schweißsekretion im Fieber. Von Doz. Dr. Schwenkenbecher und Dr. Inagaki 365

XXIII. Aus der innern Abteilung des städt. Krankenhauses zu Wiesbaden. (Oberarzt Prof. Dr. Weintraud.)
Über den Einfluß des Eiweißstoffwechsels auf die Acetonkörperausscheidung. Von Dr. L. Borchardt, Assistenzarzt 388

XXIV. Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut und Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Halle.
Über die Wirkungen des p-Phenylendiamins und Chinondiimines. Von E. Erdmann und E. Vahlen 401

XXV. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Über den Ausscheidungsort von Eiweiß in der Niere. Von Dr. Julius Schmid 419

XXVI. Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.
Über den Einfluß von Fettsäuredarreichung auf die Größe der Zuckerausscheidung im Phlorydzindiabetes. Ein Beitrag zur Frage nach der Herkunft des Glycerins im Tierkörper. Von Dr. Julius Schmid 429

XXVII. Zur Frage der Glykokollbildung im tierischen Körper. Von Prof. Dr. Rudolf Cohn in Königsberg i. Pr. 435

XXVIII. Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.
187. Über den Einfluß der Jodeiweißverbindungen auf die Pulsfrequenz. Von Dr. med. W. Nikolajew 447

Digitized by Google

BOSTON MEDICAL
JUL 18 1906
LIBRARY

899v

I.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg.

Über die Bedingungen der autolytischen Eiweißspaltung in der Leber.

Von
Dr. Julius Baer und Dr. Adam Loeb.

Wird die Leber einem Tier steril entnommen und bei Bluttemperatur aufbewahrt, so zeigen sich bereits nach wenigen Stunden makroskopische Veränderungen des Gewebes [1]); nach 24 Stunden haben sich massenhafte Kristalle von Tyrosin auf ihrer Oberfläche ausgeschieden [2]). Reichliche Bildung von Leucin und Tyrosin fand Jacoby ebenfalls in Leberlappen, die durch Abbinden aus der Zirkulation ausgeschieden waren. Auch bei allen spätern Versuchen fand man in den verschiedensten Organen, die meist längere Zeit unter Toluol aufbewahrt wurden, die gleichen oder ähnliche Abbauprodukte des Organeiweißes. Schon Salkowski [3]) hatte die Bedeutung der Autodigestion auch für die Vorgänge während des Lebens hervorgehoben; Jacoby (l. c.) suchte ihre Bedeutung für das noch intakte Organ — mit unversehrten Zellen — durch die Autolyse steriler Leberstücke zu beweisen und erklärt das Fehlen der erwähnten Zersetzungsprodukte im frischen Organ dadurch, daß durch die Zirkulation diese löslichen Körper weggeführt werden; er nimmt die gleiche Intensität des autolytischen Prozesses auch im lebenden, mit Blut versorgten Körper an.

Im lebenden Körper werden autolytische Vorgänge, abgesehen von der Phosphorvergiftung, nur in nekrotischen, in Resorption begriffenen Teilen gefunden, in welchen also die Blutversorgung erheblich eingeschränkt ist oder vollständig fehlt.

---

1) Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXX.
2) Magnus-Levy, Hofmeisters Beiträge II.
3) Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. 1890 (Suppl.).

Digitized by Google

In den letzten Jahren nun wurde von den verschiedensten Forschern festgestellt, daß schon das normale Serum die Fähigkeit hat, Fermentwirkungen zu verlangsamen oder ganz zu hemmen. Diese „Antifermente" gehen meist schon bei Temperaturen unter 80°, fast alle aber beim Kochen zugrunde; es erscheint uns auch sehr zweifelhaft, ob man die wenigen Fälle, in welchen man auch durch gekochtes Serum eine Fermenthemmung erreichte, auf wahre Antifermente beziehen darf.

Wir stellten uns die Frage, ob nicht der lebende Körper in seinem Blut ein wahres Antiferment auch gegen autolytische Vorgänge habe, durch das er befähigt wird, den durch das Ferment bedrohten Bestand seiner Organe aufrecht zu erhalten oder wenigstens ihren Zerfall einzuschränken. Wir dürfen dabei allerdings nicht vergessen, daß mit dem Nachweis eines Antiferments im Blut noch keineswegs der Beweis erbracht ist, daß es auch an den vielleicht engbegrenzten Stellen innerhalb der Zellen, wo sich die Fermente finden, zur Wirksamkeit gelangt. Es wird immer noch fraglich bleiben, ob das Antiferment durch die Gefäßwand in die Gewebsflüssigkeit hindurch tritt. Immerhin ließe das Vorkommen eines spezifischen Antifermentes darauf schließen, daß autolytisches Ferment ins Blut gelangt und dort gebunden, unwirksam gemacht wird.

In unseren Versuchen haben wir nur die Eiweißspaltung untersucht, d. h. wir bestimmten den nicht coagulierbaren Stickstoff in der frischen Leber und in den Proben, die mehrere Tage im Blutschrank bei 37° gestanden hatten. Zur einzelnen Probe dienten je 10 g Leber. Sie wurden in den einzelnen Versuchsreihen stets auf gleiche Volumina mit den verschiedenen Zusätzen aufgefüllt, mit 10 ccm Toluol versetzt, kräftig umgeschüttelt und dann der Autolyse überlassen. Sie wurden zur Enteiweißung mit Wasser auf ca. 450 ccm gebracht, unter Zusatz von 10 ccm gesättigter Kochsalzlösung schnell aufgekocht und dann mit 10 ccm gesättigter Monokaliumphosphatlösung versetzt. Die Flüssigkeit wurde auf 500 ccm aufgefüllt, filtriert und von dem Filtrat zwei Kjeldahlbestimmungen mit je 200 ccm angesetzt. Die in den Tabellen angeführten Zahlen geben diese für $^2/_5$ der einzelnen Probe gefundenen Werte in ccm der $^1/_{10}$ Normallösung an, da so die Bedeutung der Differenzen und der Fehlergrenzen am deutlichsten bleibt. Die Versuche wurden sämtlich an Hunden vorgenommen. Im ersten Versuch wurde die Leber von der Pfortader aus entblutet; in den übrigen Versuchen entbluteten wir die Tiere zunächst aus der Carotis, ließen dann mehrmals Ringersche Lösung in die Carotis ein- und ausfließen,

Digitized by Google

bis das Herz nicht mehr schlug, eröffneten sodann den Bauch und die Cava inferior und spülten, bis die Flüssigkeit klar abfloß. Wir wählten diesen etwas komplizierten Weg bei unseren nicht zu großen Tieren, da bei Spülen von der Porta aus stets einzelne Leberpartien bluthaltig blieben.

Versuche mit nativem Serum.

Versuch I.

Zunächst suchten wir uns zu überzeugen, ob überhaupt eine deutliche Hemmung der Autolyse durch Serumzusatz stattfindet. Die entblutete Leber wird in der Fleischhackmaschine zerkleinert, der Leberbrei durch ein Tuch gepreßt, ca. 20 g werden in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, gut durchgemischt und zu jeder Probe 25 ccm der Suspension genommen.

Autolyse 7 Tage (25. Mai bis 1. Juni 1904).

1. Mit Zusatz von 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung + 5 ccm Toluol : Incoagulabler N : $^2/_5$ = 27,2 n/10.
2. Mit Zusatz von 10 ccm Serum desselben Tieres + 5 ccm Toluol : Incoagulabler N : $^2/_5$ = 16,1 n/10.

Versuch II.

		incoag. N.	Zunahme des incoag. N.
1. 10 g Leber (frisch enteiweißt)	: $^2/_5$ =	8,33 n/10	
Autolyse 5 Tage.			
2. 10 g Leber + 10 Serum + 90 Wasser + 0.8 NaCl	: $^2/_5$ =	20,05 n/10	11,72 n/10
3. 10 g Leber + 100 physiol. NaCl-Lösung	$^2/_5$ =	30,35 n/10	22,02 n/10
4. 10 g Leber + (10 Serum + 90 Wasser $^1/_4$ Stunde auf 95° erhitzt) + 0,8 NaCl	: $^2/_5$ =	27,35 n/10	19,02 n/10

In beiden Versuchen bewirkte der Serumzusatz eine erhebliche Hemmung der Autolyse, wie aus der letzten Kolumne besonders gut ersichtlich ist. Dabei ist nicht, wie es in den späteren Versuchen geschah, auch der im Serum enthaltene nicht coagulierbare Stickstoff in Rechnung gezogen. Wir suchten uns gleich in diesem Versuch zu überzeugen, ob es sich um ein wirkliches Antiferment handelt. Das auf 95° erhitzte Serum zeigte in diesem Versuche noch recht deutliche Hemmung, besonders wenn man das oben angeführte Moment in Rechnung zieht. Das verdünnt erhitzte Serum war nicht ausgeflockt, ebensowenig wie in den später folgenden Versuchen. Eine Serumzersetzung durch autolytisches Leberferment spielt in unsern Versuchen keine Rolle.

Digitized by Google

Versuch III.

		incoag. N.
10 g Leber sofort coaguliert	$^2/_5$ =	7,6 n/10
8 ccm Serum sofort coaguliert	$^2/_5$ =	2,45 n/10

Alle Bestimmungen auf 250 ccm Gesamtvolum und gleiche (0,8 proz.) NaCl-Concentration gebracht.

4 Tage Autolyse.

A. Ungekochtes Serum.

	incoag. N.	Zunahme an incoag. N bei der Autolyse.
1. 10 g Leber + 2 ccm Serum	$^2/_5$ = 21,3 n/10	13,1 n/10
2. 10 g Leber + 8 ccm Serum	$^2/_5$ = 19,0 n/10	8,95 n/10
3. 10 g Leber + 30 ccm Serum	$^2/_5$ = 16,9 n/10	0,15 n/10

B. Verdünntes Serum, über freier Flamme eine Minute gekocht.

	incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
1. 10 g Leber + 2 ccm Serum	$^2/_5$ = 21,9 n/10	13,7 n/10
2. 10 g Leber + 8 ccm Serum	$^2/_5$ = 19,5 n/10	9,45 n/10
3. 10 g Leber + 30 ccm Serum	$^2/_5$ = 20,7 n/10	3,95 n/10
C.		
1. 10 g Leber :	$^2/_5$ = 25,0 n/10	17,4 n/10
D. Serum $^1/_2$ Stunde bei 56°.		
1. 10,0 Leber + 8 ccm Serum :	$^2/_5$ = 18,2 n/10	8,15 n/10

Es zeigte sich in diesen Versuchen kein besonders deutlicher Unterschied in der hemmenden Wirkung des nativen und des gekochten Serums; die geringen Differenzen könnten wohl durch Zerstörung geringer Antifermentmengen erklärt werden; wahrscheinlicher erscheint uns, daß beim Erhitzen etwas incoagulabler Stickstoff entsteht, und daß dadurch sich die Resultate verschieben; besonders spricht für diese Auffassung, daß die Differenzen bei dem größten Serumzusatz ebenfalls am größten werden. Vielleicht erklärt sich auch die große Differenz in Versuch II durch das lange dauernde Erhitzen des Serums.

Ein „Antiferment" konnten wir demnach als die Ursache der Hemmung durch Serum nicht annehmen.

Als wir bereits diese Versuche fertiggestellt hatten, erschien eine Arbeit von Hildebrandt[1]), in der er unter anderm auch die Autolyse der Milchdrüse untersuchte und eine leichte Hemmung derselben durch Serumzusatz fand. Er vergleicht sie mit der antitryptischen Wirkung des Serums. Wir werden später noch auf diese Arbeit zurückkommen.

1) Hildebrandt, Hofmeisters Beitr. V. 463.

Digitized by Google

Da wir also ein wahres Antiferment nicht für die Hemmung der Fermentwirkung verantwortlich machen konnten, lag es am nächsten, an eine Alkaliwirkung des Serums zu denken; denn diese dürfte wohl am wenigsten durch Erhitzen auf 100° geändert werden. Zudem war bereits durch die Versuche von Schwiening[1]) bekannt, daß in stark alkalischer Lösung (die Alkalikonzentration ist nicht genau angegeben) die Fermentwirkung bei der Autodigestion der Leber verlangsamt wird. Ferner wissen wir (Magnus-Levy), daß bei der Leberautolyse saure Produkte entstehen; es liegt nahe, daran zu denken, daß durch sie die Autolyse begünstigt wird und diese Wirkung der Säuren ebenso durch Alkali wie durch Serumzusatz ausbleibt.

Versuche über Alkali- und Säurewirkung auf die Autolyse.

Zunächst untersuchten wir, ob die Serumwirkung durch Neutralisieren mit Säure aufgehoben werden kann. Wir machten in diesem Versuch stets zwei Kontrollbestimmungen, um uns von den Fehlergrenzen bei der angewandten Methode zu überzeugen.

Versuch IV.

	incoag. N.
10 g Leber frisch enteiweißt : 2/5	= 6,68 n/10
10 g Leber frisch enteiweißt : 2/5	= 7,48 n/10
10 ccm Serum : 4/5	= 4,4 n/10
10 ccm Serum 4/5	= 4,65 n/10

Autolyse 4 Tage.

Die Proben wurden mit physiol. NaCl-Lösung auf 200 ccm aufgefüllt.

	incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
10 g Leber + 10 ccm Serum : 2/5	= 17,9 n/10	5,43 n/10
10 g Leber + 10 ccm Serum : 2/5	= 17,6 n/10	
10 g Leber + 10 ccm Serum + 2,4 n/5 H_2SO_4[2]) : 2/5	= 31,65 n/10	18,75 n/10
10 g Leber + 10 ccm Serum + 2,4 n/5 H_2SO_4 : 2/5	= 30,5 n/10	
10 g Leber : 2/5	= 19,0 n/10	11,92 n/10

Versuch V.

	incoag. N.
10 g Leber sofort coaguliert : 2/5	= 7,4 n/10
10 g Leber + 20 ccm Serum sofort coaguliert : 2/5	= 16,5 n/10

Alle Proben auf 200 ccm mit physiol. NaCl-Lösung aufgefüllt.
6 Tage Autolyse.

1) Virchows Archiv. Bd. CXXXVI.

2) Die Alkalescenz war zuvor in einer Kontrollprobe durch Titration mit Lakmoid-Malachitgrün ermittelt worden.

Digitized by Google

	incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
1. 10 g Leber	35,9 n/10	28,5 n/10
2. 10 g Leber + 20 ccm Serum	: 2/5 = 25,35 n/10	8,85 n/10
3. 10 g Leber + 1,1 n/5 Na_2CO_3	: 2/5 = 32,35 n/10	24,95 n/10
4. 10 g Leber + 2,2 n/5 Na_2CO_3	: 2/5 = 34,78 n/10	27,38 n/10
5. 10 g Leber + 4,4 n/5 Na_2CO_3	: 2/5 = 37,8 n/10	30,4 n/10
6. 10 g Leber + 2,2 n/5 H_2SO_4	: 2/5 = 47,6 n/10	40,2 n/10

Versuch VI.

incoag. N.

A. 10 g Leber sofort coaguliert : 2/5 = 8.425 n/10

7 Tage autolysiert.

Auf 200 ccm mit physiol. NaCl-Lösung aufgefüllt.

	incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
10 g Leber	: 2/5 = 26,7 n/10	18,3 n/10
10 g Leber + 2,2 n/5 Na_2CO_3	: 2/5 = 25,5 n/10	17,1 n/10
10 g Leber + 2,2 n/5 H_2SO_4	: 2/5 = 40,5 n/10	32,1 n/10

B. Vor dem Ansetzen zur Autolyse 10 Leber + 180 NaCl-Lösung bis 70° im Wasserbad erwärmt, mit den Zusätzen nachher auf 200 aufgefüllt.

10 g Leber nach dem Erwärmen sofort coaguliert : 2/5 = 9,725 n/10

7 Tage Autolyse.

10 g Leber	: 2/5 = 10,8 n/10	1,1 n/10
10 g Leber + 2,2 n/5 Na_2CO_3	: 2/5 = 13,25 n/10	3,5 n/10
10 g Leber + 2,2 n/5 H_2SO_4	: 2/5 = 9,97 n/10	0,25 n/10

Über unser Erwarten brachte in Versuch IV das neutralisierte Serum sogar eine erhebliche Beschleunigung der Autolyse zustande, ein Verhalten, für welches wohl die verschiedensten Erklärungsversuche beigebracht werden können; am wahrscheinlichsten erscheint nach Versuch V und VI, in denen Säurezusatz die Autolyse erheblich verstärkt, daß der hemmende Einfluß des Serums durch den Säurezusatz überkompensiert war. Interessant ist die Wirkung des Alkali in Versuch V: geringe Mengen der Sodalösung bringen eine Verlangsamung der Autolyse zustande, größere wieder eine Beschleunigung; ganz große Alkalimengen scheinen nach den Versuchen von Schwiening (in seinen Protokollen gibt er an: Reaktion stark alkalisch) das Ferment zu schädigen. Die Hemmung durch Alkali läßt sich am einfachsten dadurch erklären, daß die saure Reaktion, welche die Fermentwirkung begünstigt, nicht oder erst später auftritt; größere Alkalimengen hingegen schaffen für das

Digitized by Google

gleiche Ferment oder ein anderes nur bei alkalischer Reaktion wirksames wieder günstigere Bedingungen. Sichern Aufschluß darüber, ob es sich hier um zwei Fermente, ein „peptisches" und ein „tryptisches", handelt, geben diese Versuche nicht; den Entscheid kann wohl hier nur getrennte Abtötung der Fermente bringen. Hildebrandt (l. c.) kommt für das autolytische Ferment in der Milchdrüse zu ähnlichen Resultaten: Beschleunigung der Autolyse durch saure Reaktion, aber Hemmung durch Alkalizusatz. Daß es sich bei dem Säure- und Alkalieinfluß nicht um rein chemische Wirkungen, sondern um eine Beeinflussung der Fermenttätigkeit handelt, zeigt Versuch VI.

Nachdem das Ferment durch Erwärmen auf 70° abgetötet ist, bleibt eine Säure- und Alkaliwirkung auf Lebereiweißkörper aus; die geringen Differenzen kommen wohl kaum in Betracht, können vielleicht sogar zum Teil durch das Inaktivieren hervorgerufen sein.

Versuch VII.

		incoag. N.
10 g Leber sofort coaguliert	: 2/5 =	9,5 N/10
Autolyse 4 Tage, alle Proben auf 200 aufgefüllt.		
1. 10 g Leber + 2,4 n/5 Milchsäure + 1,6 NaCl	: 2/5 =	43,7 n/10
2. 10 g Leber + 24 n/5 H_2SO_4 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	26,0 n/10
3. 10 g Leber + 2,4 n/5 H_2SO_4 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	42,5 n/10
4. 10 g Leber + 1,2 n/5 H_2SO_4 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	39,25 n/10
5. 10 g Leber + 0,6 n/5 H_2SO_4 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	36,2 [1] n/10
6. 10 g Leber + 0,3 n/5 H_2SO_4 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	39,5 n/10
7. 10 g Leber + 0,3 n/5 Na_2CO_3 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	38,7 n/10
8. 10 g Leber + 0,6 n/5 Na_2CO_3 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	36,95 n/10
9. 10 g Leber + 1,2 n/5 Na_2CO_3 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	36,25 n/10
10. 10 g Leber + 24 n/5 Na_2CO_3 + 1,6 NaCl	: 2/5 =	45,15 n/10
11. 10 g Leber + 1,6 NaCl	: 2/5 =	39,5 n/10

Im Versuch VII suchten wir die Grenzen zu bestimmen, innerhalb welcher Säure und Alkali die Fermenttätigkeit begünstigen. In dem Versuch fand eine besonders starke Autolyse und wohl auch Säurebildung statt; wohl deshalb wirkten erst größere Alkalimengen als in Versuch V hemmend durch Neutralisation der Säure, bei einem Zusatz von 24 ccm n/5 Na_2CO_3 findet sich wieder eine erhebliche Beschleunigung der Autolyse, die übrigens auch schon sicher bei geringerem Alkalizusatz eingetreten wäre. Wenig bedeutend ist bei der schnellen Autolyse (und Säureproduktion) die Wirkung geringer

1) Das abweichende Resultat von Probe 5 beruht möglicherweise darauf, daß irrtümlich 50 Wasser zuviel vor der Autolyse zugefügt wurden.

Digitized by Google

Säuremengen; erst 2,4 ccm n/5 H_2SO_4 zeigen überhaupt eine Wirkung. Bei einem Zusatz von 24 ccm n/5-Säure ist die Fermenttätigkeit schon sehr stark beeinträchtigt. Gärungsmilchsäure liefert eine mindestens ebenso starke Beschleunigung wie die aequivalente Menge Schwefelsäure, sodaß wir auch die Beschleunigung durch Säure als ein den physiologischen Verhältnissen nicht fremdes Moment ansehen dürfen. Waren schon in diesem Versuch die Differenzen verhältnismäßig gering, so fehlen sie im folgenden Versuch, in dem bei starker Autolyse die Proben 8 Tage im Brutschrank standen, fast vollständig. Wir führen ihn trotzdem hier an, um zu zeigen, daß durch Säure oder Alkali nicht etwa neue Eiweißkörper der Spaltung zugeführt werden, sondern daß die Fermenttätigkeit aufhört, wenn ein bestimmtes Material, nach Jacoby die Organglobuline, zersetzt sind.

Versuch VIII.

	incoag. N.
10 g Leber sofort coaguliert : 2/5 =	8,7 n/10
8 Tage Autolyse: alle Proben auf 200 ccm aufgefüllt.	
10 g Leber	: 34,65 n/10
10 g Leber + 2,4 n/5 Milchsäure	: 36,8 n/10
10 g Leber + 2,4 n/5 H_2SO_4	: 33,25 n/10
10 g Leber + 1,2 n/5 H_2SO_4	: 34,6 n/10
10 g Leber + 0,6 n/5 H_2SO_4	: 33,15 n/10
10 g Leber + 0,3 n/5 H_2SO_4	: 33,7 n/10
10 g Leber + 0,3 n/5 Na_2CO_3	: 31,35 n/10
10 g Leber + 0,6 n/5 Na_2CO_3	: 32,75 n/10
10 g Leber + 1,2 n/5 Na_2CO_3	: 32,3 n/10
10 g Leber + 2,4 n/5 Na_2CO_3	: 34,7 n/10

Die Differenzen liegen hier, abgesehen von der geringen Behinderung der Autolyse in den Alkaliversuchen kaum außerhalb der Fehlergrenzen. Jedenfalls scheint aus den vorhergehenden Versuchen zu folgen, daß Alkali imstande ist, die Autolyse zu verlangsamen, daß sich aber meist auch eine Alkalikonzentration finden läßt, die die Autolyse vermehrt, daß Säure die Autolyse ebenfalls beschleunigt. Wir versuchten (Versuch IX) nun, ob sich durch die Säurebindung durch ungelöstes Alkali, $CaCO_3$, eine Hemmung der Autolyse nachweisen ließ (die Probe wurde täglich umgeschüttelt). Eine solche fand sich nicht, im Gegenteil eine unbedeutende Beschleunigung der Autolyse (Probe 6). Ferner konnte an eine direkte Schädigung des Ferments durch freies Alkali gedacht werden; sie findet nicht statt. (Probe 5 und 7.) Wir mußten auch noch an die Möglichkeit denken, daß die

Digitized by Google

Säure das Ferment aktiviere und daher die Autolyse beschleunige. Wie Probe 4 zeigt, spielt eine derartige Wirkung vielleicht eine geringe Rolle; das wesentliche Moment der Beschleunigung scheint aber die gesteigerte Fermenttätigkeit bei saurer Reaktion zu sein.

Versuch IX.

Die Proben 4, 5 und 7 wurden in der Weise angesetzt, daß das zunächst zugegebene Alkali oder die Säure und 100 ccm 0,9 proz. NaCl-Lösung eine Viertelstunde mit der Leber bei Zimmertemperatur unter wiederholter Schütteln stehen blieben; nachher wurden die übrigen 100m NaCl-Lösung mit der hinter dem senkrechten Strich angegebenen Säure- oder Alkalimenge zugegossen.

		incoag. N.
1. 10 g Leber frisch coaguliert	: 2/6 =	6,73 n 10
5 Tage Autolyse.		
2. 10 g Leber	: 2/5 =	17,6 n/10
3. 10 g Leber + 2,4 n/5 H_2SO_4 [1])	: 2/5 =	36,4 n/10
4. 10 g Leber + 2,4 n/5 H_2SO_4 + 2,4 N/5 Na_2CO_3	: 2/5 =	22,52 n/10
5. 10 g Leber + 2,4 n/5 $NaCO_3$ + 2,4 N/5 H_2So_4	: 2/5 =	17,5 n 10
6. 10 g Leber + 2,0 g $CaCO_3$ [1])	: 2/5 =	19,25 n/10
7. 10 g Leber + 2,4 n/5 Na_2CO_3 + 4,8 n 5 H_2SO_4	: 2/5 =	34,55 n/10

Wie unsere Versuche deutlich zeigen, ist eine Fermenthemmung, wie sie Serum hervorbringen kann, durch Alkali nicht zu erreichen. Im besten Falle könnte Alkali die Autolyse wenig verlangsamen, aber nie, wie Serum, sie vollständig hintanhalten.

Dann besteht noch die Möglichkeit, daß Alkali und Serum zusammen die hemmende Wirkung hervorbringen. Dies schien uns zunächst am wahrscheinlichsten, da auch nach dem Kochen die Hemmung nicht verschwand; oder sie mußte eine chemische Wirkung der Eiweißkörper oder ihnen beigemengter Substanzen sein, die durch Hitze unbeeinflußt bleibt. Einige Auskunft über diesen Punkt versprachen die Versuche mit dialysiertem Serum und den durch Fraktionierung getrennten, annähernd salzfreien Eiweißkörpern desselben.

Versuche mit den Eiweißkörpern des Serums und Plasma.

Versuch X.

Das Blut zu dem Versuche wurde einem anderen Hunde vier Tage vor dem Hauptversuch aus der Carotis entnommen. Das native Serum wird 3 Tage unter Toluolzusatz gegen fließendes Wasser dialysiert;

---

1) Vor dem Coagulieren, hier wie im vorhergehenden Versuch, mit der äquivalenten Menge H_2SO_4 oder Na_2CO_3 neutralisiert.

Digitized by Google

das Globulin wird bei Halbsättigung mit neutralem Ammonsulfat gefällt, einmal umgefällt, das abfiltrierte Albumin ebenso wie das Globulin dialysiert (ihre Filtrate nach der Coagulation waren frei von H_2SO_4). Die Serumlösung hatte das spezifische Gewicht 10021, die des Albumins 10023, die des Globulins 10026, enthielten also alle erheblich weniger als 1 Proz. Eiweiß.

		incoag. N.
1. Serum 50 ccm	: $^2/_5$ =	4,56 n/10
2. Globulin mit Niederschlag 50 ccm	: $^2/_5$ =	4,41 n/10
3. Albumin 50 ccm	: $^2/_5$ =	3,48 n/10
4. Leber 10 g	: $^2/_5$ =	9,15 n/10

Autolyse 7 Tage, Volumen auf 200 ccm und zu 0,8 Proz. NaCl aufgefüllt.

	incoag. N.	Zunahme an incoag N. bei der Autolyse.
1. 10 g Leber + 50 ccm Globulin	: $^2/_5$ = 50,65 n/10	37,09 n/10
2. 10 g Leber + 50 ccm Albumin	: $^2/_5$ = 31,5 n/10	18,87 n/10
3. 10 g Leber + 50 ccm Serum	: $^2/_5$ = 36,83 n/10	23,12 n/10
4. 10 g Leber	: $^2/_5$ = 35,1 n/10	25,95 n/10

Es ergab sich also das Resultat, daß Globulin eine starke Beschleunigung der Autolyse hervorbrachte, Albumin sie stark hemmte, weniger das Serum. Daß es sich bei der Beschleunigung nicht etwa um eine Zersetzung des Globulins handelte, zeigt, ebenso wie spätere Versuche, Probe 3, in der Globulin und Albumin zusammen zugesetzt eine Hemmung der Autolyse zustande brachten. [Die Angabe Jacobys (Ergebn. der Physiol. I), daß Globulin zersetzt werde, bezieht sich nur auf Leberglobulin.] Wir wiederholten den Versuch nochmals mit der gleichen Anordnung. Hier war das Blut dem gleichen Hund 5 Tage vor dem Versuch entnommen worden. (Das Filtrat vom mehrfach umgefällten und gewaschenen Globulin war eiweißfrei.)

Versuch XI.

		incoag. N.
10 g Leber sofort coaguliert	: $^2/_5$ =	6,0 n/10
Globulin 5 ccm = 3,7 n/10 N	30 ccm : $^2/_5$ =	1,48 n/10
Albumin 5 ccm = 3,0 n/10 N	40 ccm : $^2/_5$ =	4,13 n/10

8 Tage Autolyse.	incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
1. 10 g Leber	: $^2/_5$ = 20,95 n/10	14,95 n/10
2. 10 g Leber + 50 ccm Albumin	: $^2/_5$ = 15,08 n/10	3,92 n/10
3. 10 g Leber + 30 ccm Globulin	: $^2/_5$ = 29,65 n/10	22,17 n/10
4. 10 g Leber + 30 ccm Globulin + 20 g Albumin	: $^2/_5$ = 24,15 n/10	14,02 n/10

Digitized by Google

Der sehr geringe Albuminzusatz konnte hier also die Autolyse fast vollständig unterdrücken, bei Zusatz zu einer Probe zugleich mit Globulin schon in geringer Menge die Beschleunigung, die jenes hervorbringt, aufheben.

Ein Versuch, auch die Wirkung des reinen Fibrinogens auf die Autolyse kennen zu lernen, scheiterte daran, daß nach zweimaligem Umfällen[1]) uns das Hundefibrinogen immer spontan gerann. Da wir nicht das schwerer gerinnende Pferdefibrinogen verwenden wollten, machten wir Versuche mit Plasma und Kontrollversuche mit Serum von gleichem Eiweißgehalt. 0,4 NaFl in 15 Wasser gelöst wurden 120 cc Blut zugesetzt, davon werden 90 cc Plasma abcentrifugiert. Dem dialysierten Teil des Plasmas wird nachträglich wieder eine entsprechende Menge NaFl zugesetzt.

Versuch XII.

Fluornatriumplasma	2,0 ccm	= 13,10 n/10 N
Serum	2,0 ccm	= 13,2 n/10 N
Plasma (dialysiert)	2,0 ccm	= 10,25 n/10 N

		incoag. N.
10 ccm Fluornatriumplasma	2/5	= 10,7 n/10
10 ccm Serum	2/5	= 7,6 n/10
10 ccm Plasma (dialysiert)	2/5	= 7,6 n/10
10 g Leber sofort coaguliert	2/5	= 5,1 n/10

5 Tage Autolyse; auf 200 ccm aufgefüllt.

		incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
1. 10 g Leber	: 2/5	= 19,9 n/10	14,8 n/10
2. 10 g Leber + 10 ccm Plasma NaFl	: 2/5	= 20,0 n/10	4,2 n/10
3. 10 g Leber + 13,0 ccm Plasma (dial.) + 0,044 NaFl	: 2/5	= 18,7 n/10	3,7 n/10
4. 10 g Leber + 10 ccm Serum	: 2/5	= 19,3 n/10	6,6 n/10
5. 10 g Leber + 10 ccm Serum + 0,044 NaFl	: 2/5	= 22,8 n/10	10,1 n 10
6. 10 g Leber + 13,0 ccm Plasma (dial. u. filtr.) + 0,044 NaFl	: 2/5	= 22,3 n/10	7,3 n/10
7. 10 g Leber + 13 ccm Plasma (dial. u. filtr.) aufgekocht + 0,044 NaFl	: 2/5	= 25,2 n/10	10,2 n/10

In den Proben 2 und 3, in welchen das Plasma unfiltriert (wie das Serum) angewandt wurde, hemmte es die Autolyse deutlich stärker als das Serum; es bewirkt also sicher das Fibrinogen keine Beschleunigung der Autolyse, wie das Globulin; ein Unterschied zwischen dialysiertem und nicht dialysiertem Plasma

1) Nach Heubners Methode.

Digitized by Google

findet sich dabei nicht; ob wirklich (Versuch 4 und 5) NaFl eine Beschleunigung der Autolyse hervorbringt, prüften wir nicht weiter. Wichtiger erscheint uns, daß auch das dialysierte, aufgekochte Plasma (Versuch 7) noch eine recht deutliche Hemmung der Autolyse zustande brachte, daß also freies Alkali zur Hemmung der Fermentwirkung nicht nötig ist. Das Abfiltrieren des Globulinniederschlags (nach dem Dialysieren) scheint die Fermenthemmung etwas zu verringern.

In unserem letzten Versuch suchten wir uns vor allem zu überzeugen, wie die hemmenden und beschleunigenden Wirkungen, die dem Albumin, dem Globulin und dem Serum (dial.) anhaften, durch Aufkochen verändert werden.

Versuch XIII.

Albumin, Globulin, Serum werden in der oben beschriebenen Weise in salzfreien Lösungen dargestellt und zu den einzelnen Leberproben stets eine gleiche Eiweißmenge (= 32,2 n/10 N) hinzugefügt.

		incoag. N.
32,2 n/10 N Albumin	: 2/5 =	5,65 n/10
32,2 n/10 N Globulin	: 2/5 =	4,9 n/10
32,2 n/10 N Serum	: 2/5 =	3,22 n/10
10 g Leber	: 2/5 =	10,1 n/10

4 Tage Autolyse. Auf 200 ccm (0,8 Proz. NaCl) aufgefüllt.

	incoag. N.	Zunahme an incoag. N. bei der Autolyse.
1. 10 g Leber	: 2/5 = 33,75 n/10	23,65 n/10
2. 10 g Leber + Albumin	: 2/5 = 34,0 n/10	18,25 n/10
3. 10 g Leber + Albumin gekocht	: 2/5 = 34,35 n/10	18,6 n/10
4. 10 g Leber + Globulin	: 2/5 = 41,65 n/10	26,65 n/10
5. 10 g Leber + Globulin gekocht	: 2/5 = 36,5 n/10	21,5 n/10
6. 10 g Leber + Globulin filtriert	: 2/5 = 40,05 n/10	25,05 n/10
7. 10 g Leber + Serum	: 2/5 = 34,0 n/10	20,68 n/10
8. 10 g Leber + Serum gekocht	: 2/5 = 33,05 n/10	19,73 n/10
9. 10 g Leber + Serum (nat. dial.) filtriert	: 2/5 = 35,6 n/10	22,18 n/10

Die Wirkung des Albumins und dialysierten Serums ändert sich nach dem Kochen in diesem Versuch nicht; es bleibt eine Fermenthemmung von etwa gleicher Größe zurück. Dagegen verschwindet beim Kochen des Globulins die beschleunigende Wirkung auf das Ferment; es zeigt nach dem Kochen eine geringe, aber deutliche Hemmung der Fermenttätigkeit. Das dialysierte filtrierte Serum scheint, wie in Versuch XII das gleichbehandelte Plasma, an hemmender Kraft eingebüßt zu haben, die Differenz zwischen Probe 4 und 6 ist noch innerhalb der Fehlergrenzen.

Digitized by Google

Die hauptsächlichen Resultate unserer Versuchsreihen sind, kurz recapituliert, folgende: Schon geringe Mengen Serum vermögen die Autolyse, die in (entbluteter) Leber stattfindet, erheblich einzuschränken, größere Mengen Serum — in unsern Versuchen genügte meist etwa das Dreifache der Lebermenge — heben sie vollständig auf. Der hemmende Körper des Serums ist hitzebeständig, d. h. seine Wirkung wird durch Kochen nicht vollständig beseitigt, meist nicht oder nur wenig geschädigt, also ist es kein spezifisches wahres Antiferment. Durch Wirkung von Alkali allein läßt die Hemmung sich nicht erklären, da kleine Mengen Alkali die Autolyse nur unbedeutend hemmen und auch die fast salzfrei dialysierten Eiweißkörper noch eine hemmende Wirkung erkennen lassen. Die Fermenthemmung erscheint in unsern Versuchen allein als Funktion des Albumins (und vielleicht auch des Fibrinogens) und wird bei jenem ebenfalls durch Erhitzen nicht zerstört. Die Hemmung durch geringe Mengen Albumin ist viel bedeutender als durch äquivalente Serummengen (Versuch X).

Dagegen bringt das Globulin eine starke Beschleunigung der Fermenttätigkeit hervor, die der Beschleunigung durch Säurewirkung recht ähnlich sieht. Diese beschleunigende Wirkung hat das erhitzte Globulin nicht, es tritt statt ihrer eine deutliche Hemmung ein. Gemenge von Globulin und Albumin (Serum) zeigen eine Wirkung auf die Fermenttätigkeit, die zwischen der beschleunigenden des Globulins und der hemmenden des Albumins liegt.

Die hemmende Wirkung scheint mit den Eiweißkörpern eng verknüpft, wenn nicht sogar ihnen eigentümlich zu sein. Offenbar muß sie von ihrer physikalischen oder wahrscheinlicher noch chemischen Beschaffenheit abhängig sein, mag sich auch vielleicht später herausstellen, daß speziesfremde Eiweißkörper diese Wirkung nicht oder anders zeigen (wie Gläßner für die Antitrypsine fand [1]). Den Fragen, ob die hemmenden Körper auf das Ferment selbst oder die anzugreifenden Eiweißkörper einwirken, ob sie vielleicht nur das Medium für die Fermentwirkung ungeeignet machen, sind wir in dieser Arbeit nicht näher getreten, ebensowenig der Frage, ob die Beschleunigung durch Globulin auf Zufuhr eines neuen Fermentes beruht, oder ob Globulin vielleicht nur wie eine Säure oder sogar als Säure beschleunigend wirkt. Handelte es sich um Zufuhr eines neuen Fermentes, so hätten wir bei der spätern Hemmung durch gekochtes Globulin einen Vorgang, der den Befunden von Pollack [2])

1) Hofmeisters Beiträge. IV. S. 79.
2) Hofmeisters Beitr. VI.

Digitized by Google

mit gekochter Trypsinlösung entsprechen würde. Wurden Globulin und Albumin gemischt oder als Serum erhitzt, so trat oft eine Abnahme der Hemmung ein, meist blieb sie nahezu unverändert, nur einmal (Versuch XIII 7 und 8) trat geringe Zunahme ein. Als Regel sollte eigentlich das letztere erwartet werden, da beim Erhitzen die beschleunigende Wirkung des Globulins wegfällt. Weitere Versuche werden darüber Auskunft geben. Man müßte, falls nicht complicierte Verhältnisse hier vorliegen, ein Globulin-Albumingemisch finden, das in jeder Menge wirkungslos auf die Autolyse ist, nach dem Erhitzen sie aber stark hemmt.

Die in der Einleitung berührte Frage: Wie weit kommt diese Fermenthemmung unter physiologischen Verhältnissen im lebenden Organismus in Betracht?, läßt sich durch unsere Versuche nicht entscheiden. Sagen können wir nur, daß dem tierischen Organismus in der Regulation des Blutzuflusses und der Eiweißzusammensetzung seines Blut- und Lymphstromes möglicherweise ein Mittel zur Beeinflussung der Autolyse seiner Organe zur Verfügung steht. Wahrscheinlicher gemacht würde immerhin die Bedeutung dieser antifermentativen Kraft des Blutplasmas, wenn wir nachweisen könnten, daß seine Wirkung für einzelne Gewebe oder Organe spezifisch verschieden ist; nach den Versuchen Hildebrandts (l. c.) scheint das Serum nun eine Hemmung auch auf die Autolyse der Milchdrüse auszuüben. Bemerkenswert ist aber in dieser Hinsicht noch besonders, daß Serum oder vielmehr Exsudat nach Untersuchungen Eppingers[1]) bei Carcinomgewebe keine Hemmung der Autolyse hervorbringt, ja daß sogar seine Eiweißkörper durch die Fermente des Carcinoms mitzersetzt werden.

1) Zeitschrift für Heilkunde. 1904.

Digitized by Google

II.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunction.

III. Mitteilung: Über den Mechanismus der Coffeindiurese.

Nach z. T. gemeinschaftlichen Versuchen mit W. M. Fletcher (Cambridge) und V. E. Henderson (Toronto)

von

Prof. O. Loewi.

(Mit Tafel I—IV.)

I. Einleitung.

Nachdem früher (1)*) mitgeteilte Versuchsergebnisse uns zu einer bestimmten Auffassung über das Wesen der normalen Harnbildung geführt hatten, ergab sich als weitere Aufgabe die Prüfung, ob sich auf Grund jener Auffassung auch die durch pharmakologische Agentien gesteigerte Diurese erklären lasse oder nicht. Im ersteren Fall müßten die Diuretica entweder die Filtrationsbedingungen durch Herabsetzung der Blutconcentration oder durch Steigerung des Nierenkreislaufs bessern oder die Rückresorption hemmen oder beides bewirken. Es war also zu untersuchen, ob sich Anhaltspunkte dafür finden lassen, daß eines oder mehrere dieser Momente die Diurese begleiten und zu ihrer Erklärung ausreichen. Nach der vorherrschenden Auffassung trifft dies nicht zu, vielmehr wird dabei eine Reizung „wassersecernierender Epithelien" postuliert. Allerdings wurde bei der Deutung der entsprechenden Versuche — dies ganz allgemein vorwegzunehmen — meist nicht berücksichtigt, daß notwendigerweise nicht nur eine der oben angeführten Bedingungen in gesteigertem Maße erfüllt sein muß, sondern daß gleichzeitig auch alle andren für das Zustandekommen einer jeden Diurese überhaupt unentbehrlichen Voraussetzungen zutreffen müssen; dies sind kurz folgende:

1) Darf, wie bereits a. a. O. ausgeführt wurde, die Concentration der filtrierenden Flüssigkeit d. i. des Blutes, nicht über eine gewisse

*) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Digitized by Google

Schwelle steigen. Diese Bedingung ist, wie ebenfalls bereits a. a. O. ausführlich begründet wurde, nicht erfüllt in den oft gegen die Berechtigung der Filtrationstheorie angeführten Versuchen über Diuresehemmung durch Nierenvenenstauung. Ebensowenig war, wie schon Cushny (2) betonte, in den Versuchen von Magnus (3) über den Einfluß der Plethora eine Steigerung der Diurese zu erwarten, da ein großer Teil des infundierten Plasmas sofort in die Gewebe übertrat, so daß durch die Niere ein hochconcentriertes Blut floß.

2) Darf weder der Filtrationsdruck (Blutdruck) noch die von der Leistungsgröße des Herzens wie von der Weite der zu- und abführenden Nierengefäße abhängige Blutstromgeschwindigkeit in diesem Organ unter ein gewisses Maß sinken.

3) Müssen Filtrations- und Rückresorptionsapparat intakt sein.

Dies ist nicht der Fall bei Schwarz' (4) Diureseversuchen an Tieren mit defibriniertem oder mittelst Blutegelextrakt diesem Zustand gleichgemachtem Blut. Solches ist wie für andere Organe (Brodie) (5) so auch für die Niere ein Gift, was durch das regelmäßige Auftreten von Eiweiß im Harn und das starke Zurückgehen der Harnmenge bewiesen wird. (Gegen die während des Defibrinierens fast regelmäßig auftretenden, nur bei größter Sorgfalt zu vermeidenden Blutdrucksenkungen mit consecutiver Organanämie und -asphyxie ist die Niere bekanntlich besonders empfindlich.)

Damit gehen wir zur Schilderung der eigenen Versuche über, die sich bis jetzt auf den Wirkungsmechanismus der Coffeinpräparate, der Salze und des Harnstoffs erstreckten.

II. Zur Methodik.

Bei einem großen Teil der anzustellenden Versuche kam es darauf an, Anhaltspunkte für die Größe der Stromgeschwindigkeit, besonders in der Niere, aber auch in anderen Organen zu gewinnen. Zu ihrer Bestimmung existieren mehrere Methoden, von denen jedoch die wenigsten allgemein anwendbar sind. Die direkte Messung des Blutausflusses ist bei der Niere wegen des gewaltigen Blutverlustes auch nicht für kürzeste Perioden anwendbar. Die Messung des arteriellen Stromes mittelst der Stromuhr verbot sich, weil dabei die Organe entnervt werden und eine auch vorübergehende Asphyxie Erregbarkeit und Tonus der Gefäße insbesondere der der Niere in unkontrollierbarer Weise ändert. Die von Wertheimer (6) modifizierte Methode der Venenseitendruckmessung lieferte uns bei der Anwendung beim Kaninchen keine brauchbaren Resultate. So waren wir auf die Benutzung einer indirekten Methode angewiesen,

Digitized by Google

als welche nur die plethysmographische in Betracht kommen konnte. In ihrer Ausführung durfte ich mich im physiologischen Institut des University College (London) üben. Herzlich möchte ich hier nochmals Herrn Professor Starling für die freundschaftliche Aufnahme, ihm und Herrn Bayliss für vielfache Belehrung danken.

Die Niere legten wir in Roysche (8) Oncometer ein, z. T. benutzten wir und zwar für die anderen Organe ausschließlich nach dem Vorgang Schäfers (9) selbstgefertigte Guttaperchakapseln. Geschrieben wurde mit auscalibrierten Hürthleschen Pistonrecorders.

III. Über das Wesen der Coffeindiurese.

A. Verhalten der Filtrationsbedingungen.

1. Blutconcentration.

Bereits v. Schröder (10) stellte einwandsfrei fest, daß auf der Höhe der durch intrastomachale Coffeinverabfolgung gesetzten Diurese das Blut nicht nur nicht dünner, sondern dicker ist als vorher. Dasselbe ist, wie wir durch Bestimmungen nach Fleischl-Miescher nachwiesen, nach intravenöser Injection der Fall. Darnach ist Besserung der Filtrationsbedingungen etwa durch Hydrämie als Ursache der Coffeindiurese auszuschliessen.

2. Blutcirculation.

a) Allgemeiner Kreislauf.

Blutdrucksteigerung wird nach den Erfahrungen der Klinik in Fällen von Herzinsufficienz beobachtet und im Tierversuch (nach Anwendung von ca. 10—20 mg Coffein per Kilogramm Kaninchen, also nach stark diuretisch wirkenden Dosen) bei Tieren, die überhaupt nicht narkotisiert sind oder doch mit solchen Mitteln, die wie Urethan Herz, Gefäße und Gefäßnervencentrum wenig angreifen. Diese Blutdrucksteigerung ist allerdings, wenn überhaupt vorhanden, meist sehr geringfügig. Ihre Bedeutung für die Diurese wird natürlich davon abhängen, ob sie Folge einer directen Herzwirkung oder Steigerung der peripheren Widerstände infolge allgemeiner Gefäßverengerung ist. Im ersten Fall ist gesteigerte Filtration zu erwarten, im zweiten nur dann, wenn von der Gefäßverengerung die Niere überhaupt nicht oder doch nicht in gleichem Maße wie die übrigen Organe betroffen ist.

Die bisherigen Untersucher und Darsteller des Gegenstandes entschieden sich, soweit wir sehen, ganz allgemein für die Annahme einer gefäßverengernden Wirkung des Coffeins infolge einer strychninartigen Reizung des Vasoconstrictorencentrums (als Teilerscheinung der allgemeinen centralen Reizung (Wagner (11), Filehne (12),

Digitized by Google

v. Schröder (13), Cohnstein (14), Kunkel (15), Schmiedeberg (16)). Direkte experimentelle Belege für die Richtigkeit dieser Anschauung scheinen aber durchaus zu fehlen. Man stützt sich vielmehr auf die indirekte Beweisführung Wagners und v. Schröders. Die des ersteren beschränkt sich auf die Verwertung der Beobachtung, daß die Blutdrucksteigerung ausblieb, wenn die Tiere vorher chloralisiert waren und zwar mit Gaben, die zwar die Herztätigkeit noch nicht beeinflussen, wohl aber das Vasoconstrictorencentrum lähmen sollen. Woraus letzteres erschlossen wird, ist nicht leicht zu verstehen, zumal Wagner selbst Versuche an derart cloralisierten Tieren mitteilt, bei denen Asphyxie den Blutdruck noch ansehnlich in die Höhe trieb. v. Schröder begründet seine Anschauung folgendermaßen: er beobachtete, daß Coffein nur ausnahmsweise bei morphinisierten, regelmäßig dagegen bei chloralisierten Tieren diuretisch wirke. Da nun Diurese nicht bei contrahierten Nierengefäßen eintreten kann und Chloral im Gegensatz zu dem die Erregbarkeit central sogar steigernden Morphin den Eintritt von Gefäßcontraction hindert, so erschloß er ähnlich wie Wagner eine Reizung desselben durch Coffein. Für diese Wirkung schien ihm ferner die Tatsache zu sprechen, daß Coffein besonders stark auf einer Seite diuretisch wirkt, wenn hier die Nierennerven durchrissen worden sind; und zwar tritt dann auch bei morphinisierten Tieren die Coffeindiurese ein.

Der Richtigkeit der v. Schröderschen Schlußfolgerungen scheint zunächst die Tatsache zu widersprechen, daß nach unsren vielfältigen Erfahrungen an Kaninchen Coffein auch dann ganz ausnahmslos diuretisch wirkt, wenn die Erregbarkeit ihres Gefäßnervencentrums zuvor nicht herabgesetzt wurde, sei es, daß die Tiere überhaupt kein Narcoticum erhalten hatten oder ein solches, das wie das Urethan keinen nennenswerten Einfluß auf jenes Centrum übt.

Als Beispiel aus einer großen Reihe ganz ähnlich verlaufener Versuche sei der folgende mitgeteilt:

Versuch I.

11. August 1904. Kaninchen, 2240 g. Keine Narkose. Arterien-, Venen-, Blasenkanüle. Darmschlinge in Oncometer.

Zeit	Harnmenge	Bemerkungen
11 h 22—27 m	1,4 ccm	
11 h 27—32 m	1,2 =	
11 h 32—37 m	1,3 =	
11 h 38		2 ccm 5proz. Coff. natr. benz. intravenös.
11 h 38—43 m	**5,0** =	
11 h 43—48 m	**3,8** =	
11 h 48—52 m	**2,1** =	

Digitized by Google

Der Ausfall des Versuchs beweist, daß auch am nicht narcotisierten Tier Coffein stark diuretisch wirkt, also kann es auch nicht die Nierengefäße verengert haben. Die zum Versuch 1 gehörige Curve 1 (s. Tafel I), sowie die einem anderen Versuch angehörende Curve 2 (s. Tafel I) belehren über den Einfluß des Coffeins auf die Darmgefäße. Sie zeigen klar, daß die oben erwähnte Blutdrucksteigerung nicht Folge einer Reizung des Vasomotorencentrums sein kann; denn bei einer solchen contrahieren sich die Gefäße des Splanchnicusgebietes, hier aber machen die Darmgefäße die Blutdruckschwankungen in flacher Curve passiv mit. Wir halten sie nicht für eine specifische Coffeinwirkung, vielmehr für die Folge der Injection einer concentrierten Salzlösung, da sie identisch auch nach Injection von Harnstoff und Salzen beobachtet wird (s. Curve 6 Tafel IV). Der naheliegende Einwand, daß in solchen Fällen auch bei dem nicht narcotisierten aber etwa hypnotisierten Tier das Vasomotorencentrum weniger anspruchsfähig gewesen wäre, wird durch die Beobachtung widerlegt, daß ein äußerst schwacher Reiz, nämlich leichtes Anhauchen der Bauchhaut, deutliche Blutdrucksteigerung infolge Gefäßconcontraction auslöste (s. Curve 1 Taf. I, sensibler Reiz). Wie sind aber darnach v. Schröders Befunde zu deuten? Was zunächst den Nichteintritt der Coffeindiurese bei den morphinisierten Tieren anlangt, so wird man hier vielleicht annehmen dürfen, daß nicht erst das Coffein die Gefäße verengerte, sondern daß dies bereits von vornherein das Morphin besorgt hatte. Leider liegen keine Protokolle insbesondere über das Verhalten des Blutdrucks, wonach sich die Entscheidung ohne Schwierigkeit treffen ließe, zu diesen Versuchen vor. Daß ferner auch nach der Injection von Coffein auf der Seite, wo die Nierennerven durchrissen waren, absolut mehr Harn als auf der andern ausgeschieden wurde, ist nicht weiter auffällig, nachdem bereits vor der Coffeindarreichung der größere Teil des Blutes naturgemäß den Weg zu der Niere, wo es den geringeren Widerstand fand, genommen hatte.

Nach all dem scheint es nicht mehr angängig zu sein, anzunehmen, daß Coffein den Blutdruck steigere infolge einer Reizung des Vasomotorencentrums, vielmehr haben wir mit der Möglichkeit einer direkten Herzwirkung zu rechnen, über deren Wesen wir allerdings trotz eingehender Studien (Bock (19), Hedbom (20), Santesson (21)) noch nicht völlig im klaren sind.[1])

1) Daß sie am chloralisierten Tier nicht zustande kam, worin man stets einen Beweis für die Vasomotorencentrumswirkung erblickte, beweist nicht das

Digitized by Google

Diese Entscheidung ist für die uns hier interessierende Frage insofern wichtig, als sie uns zur Annahme berechtigt, in der Blutdrucksteigerung da, wo sie eintritt, ein Moment zu sehen, das die Diurese mindestens unterstützt und für sie in solchen Fällen, wo infolge von Herzinsufficienz die Circulation vorher stark darniederlag, von ganz wesentlicher Bedeutung werden kann.

b. Nierenkreislauf.

Schon aus der Geringfügigkeit der Blutdrucksteigerung und ihrem häufigen Fehlen bei normalen Tieren geht hervor, daß sie nicht die einzige oder auch nur wesentliche Ursache der mächtigen Diurese sein kann, vielmehr wird diese durch einen ganz spezifischen Einfluß des Coffeïns auf die Niere bedingt. Dies zuerst einwandsfrei festgestellt zu haben, ist das bleibende Verdienst v. Schröders. Er zeigte, wie wir sahen, daß die Diurese auch an chloralisierten Tieren eintritt ohne gleichzeitige Blutdrucksteigerung und auch nach Anwendung von Diuretin, das im Gegen satz zu Coffeïn den Blutdruck überhaupt nicht steigert.

Welches ist die Ursache dieser vom Blutdruck unabhängigen Diurese? v. Schröder lehnte die Möglichkeit einer vom allgemeinen Blutdruck unabhängigen etwa durch Nierengefäßerweiterung bedingte stärkere Durchblutung der Niere ab, da die Diurese auch nach Chloralisierung, sogar nach Durchreißung der Nerven am Nierenhilus zustande kam. Durch beides glaubte er eine maximale Durchblutung bereits garantiert zu haben. Im besten Fall war aber damit doch eine ev. centrale Reizung von Vasodilatatoren für die Niere, deren Existenz durch Bradford (22) nachgewiesen ist, ausgeschlossen. Es lag aber durchaus noch die Möglichkeit einer Coffeïnreizung peripherer Vasodilatationsmechanismen vor und dies umsomehr, als bereits 1883 Roy (33) einwandsfrei nachgewiesen hatte, daß die völlig entnervte Niere nach Einführung von Salzen, Harnstoff etc. ins Blut sich, ohne daß der Blutdruck anstieg, weiter ausdehnte. Daß auch das Coffeïn eine lokale Wirkung auf die Nierengefäße ausübt, wurde in der Folge von Bradford und Phillipps (l. c.), Starling (23), sowie Gottlieb und Magnus (34) am intakten Tier einwandsfrei oncometrisch nachgewiesen, wobei wir absehen von den zum gleichen Ergebnis führenden Versuchen von Munk (24) an der ausgeschnittenen Niere und denen von Landergren und Tigerstedt (25) am defibrinierten Tier.

mindeste gegen eine Herzwirkung, da Chloral auch die Erregbarkeit des Herzens herabsetzt (Bock).

Digitized by Google

Als Ursache dieser Erweiterung könnte zunächst an eine isolierte centrale Reizung von Vasodilatatorfasern für die Niere gedacht werden; auch bei chloralisierten Tieren ist das Vasodilatatorencentrum noch erregbar (Cyon (26), Heidenhain und Grützner (35)). Entscheidend hierüber sind Versuche an der entnervten Niere, die wir dieserhalb ausführten.

Versuch II.

21. März 1903. Kaninchen, 1,8 kg. 1,5 g Cloralhydrat per os. Nierennerven links durchrissen, Gefäße mit Phenol gepinselt (vgl. Bayliss [27]). Linke Niere in das Oncometer eingelegt.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Pistonrecorderstand [1])	Bemerkung
3 h 20—40 m	1,5 ccm	3,0 ccm	80	15	
3 h 40—4 h	2,4 ccm	4,8 ccm	72	19	
4 h 00—20 m	2,0 "	3,2 "	68	19	
4 h 20 m					2 ccm 10 proz. Coff. natr. benz. intravenös.
4 h 20—40 m	**10,4** "	**1,2** "	74	**25,5**	

Versuch III.

9. März 1903. Kaninchen, 2 kg. Chloralhydrat. Nierennerven links durchrissen.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Pistonrecorderstand [1])	Bemerkung
2 h 00—10 m	1,0 ccm	0,9 ccm	140	1	
2 h 10—20 m	0,8 "	0,9 "	134		
2 h 20—30 m	1,2 "	1,2 "	136	14	
2 h 35 m					2 ccm 5 proz. Coff. natr. benz. intravenös.
2 h 35—45 m	**0,9** "	**2,0** "	120	**25,0**	
2 h 45—55 m	**1,0** "	**8,6** "	124	**28,0**	
2 h 55—3 h 5 m	2,5 "	4,6 "	130	**27,0**	

Versuch IV.

10. Dezember 1902. Kaninchen, 2 kg. Chloralhydrat. Nierennerven links durchrissen.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Pistonrecorderstand	Bemerkung
2 h 30—45 m	0,3 ccm	0,6 ccm	130	18	
2 h 45 m					1,5 ccm 10 proz. Coff. natr. benz. intravenös.
2 h 45 m—3 h	**9,5** "	**5,5** "	140	**22**	
3 h 0—15 m	2,2 "	5,1 "	134	**23**	
3 h 15—30 m	0,9 "	2,1 "	130	**24**	

1) Da wir mit Thompson (36) der Meinung sind, daß Reduction der Volumzunahme auf das Gesamtnierenvolum nur scheinbar einen Schluß auf die

Digitized by Google

Besprechung der Versuche.

Was zunächst das Verhalten der normalen Harnsecretion der linken Niere nach der Nervendurchreißung anbetrifft, so ist diese in Versuch II und IV kleiner, in Versuch III gleich der der normalen rechten Seite. Dies steht nicht ganz im Einklang mit v. Schröders Beobachtungen; doch stehen wir nicht an, sie mit der momentanen Shocwirkung des schweren Eingriffs in Zusammenhang zu bringen. Ruschhaupts (28) Anschauung, Gefäßconstriction sei die normale Folge der Nierennervendurchreißung, da die Erweiterung nach 24 Stunden nicht mehr nachzuweisen war, teilen wir nicht schon mit Bezug auf die zahlreichen, exakten Beobachtungen von Eckhardt (29) hin; vielmehr legen wir seine Beobachtung so aus, daß nach 24 Stunden der normale Gefäßtonus peripher wieder hergestellt war. Auch nach der Injektion von Coffein verhielt sich die Nierensecretion in den verschiedenen Versuchen nicht gleichmäßig, indem einmal die nicht entnervte Niere mehr secernierte. Völlig gleichmäßig aber in allen Versuchen hat sich die vom Centrum abgetrennte Niere unter dem Einfluß von Coffein mächtig ausgedehnt, woraus hervorgeht, daß dies Mittel periphere Vasodilatationsmechanismen in der Niere reizt.

Sind nun die Nierengefäße die einzigen, die derart auf Coffein reagieren? Dafür könnte a priori die Erwägung sprechen, daß bei Beteiligung anderer Organe der Blutdruck sinken müßte. Da wir aber in der Einrichtung des Depressor sowie im Delezenneschen Reflex (30) Blutdruckänderungen compensierende Regulationseinrichtungen kennen, müssen wir auch im Fall des Coffeins mit der Möglichkeit eines derart den Blutdruck unverändert haltenden Vorgangs rechnen; und dies umsomehr als bereits pharmakologische Beobachtungen vorliegen — es sei an die Wirkung von Antipyrin erinnert — die das Vorkommen einer Änderung der Topographie der Blutverteilung ohne gleichzeitige des Blutdrucks bewiesen. Die diesbezüglichen Verhältnisse im vorliegenden Fall zu prüfen, beschränkten wir uns auf die gleichzeitige Registrierung der Volumkurve des Darmes (s. Taf. I Curve 1 u. 2). So wenig wie die mit Coffein angestellten zeigt der folgende mit Diuretin (Curve 3 Taf. I) angestellte Versuch eine der der Niere gleichsinnige Erweiterung der Darmgefäße. Nach diesen Ergebnissen scheint das Coffein lediglich die Gefäße der Niere in der

Größe der Gefäßerweiterung zuläßt, teilen wir in dieser Rubrik in mm den höchsten Punkt mit, den in den einzelnen Perioden der Pistonrecorder oberhalb einer beliebig gewählten Abscisse erreicht hat.

Digitized by Google

geschilderten besonderen Weise zu beeinflussen. Nun liegt noch die Möglichkeit vor, daß das Coffein zwar auf andre Organe dieselbe periphere Wirkung wie auf die Niere ausübt, daß diese aber nicht in Erscheinung treten kann, weil dort die zentrale Constrictoreninnervation stärker ist als an der Niere und so eventuell die Erweiterung gerade aufhebt oder gar überkompensiert. Trifft dies zu, so muß Entnervung der Organe z. B. durch Rückenmarks- oder Splanchnicusdurchscheidung auch dort eine eventuelle Erweiterung in die Erscheinung treten lassen. Dies konnten wir aber in zwei wohlgelungenen Versuchen nicht beobachten. Damit ist vorläufig bewiesen, daß die Nierengefäße des Kaninchens Einrichtungen besitzen, die anderen Organgefäßen fehlen; übrigens hat schon Thompson (31) ihre besondere Stellung gelegentlich seiner Peptonstudien erkannt. Es wäre nun von Interesse zu wissen, ob die Nierengefäße lediglich besondere nervöse Einrichtungen besitzen[1]), oder ob andere Bestandteile der Gefäßwand eigentümlich differenziert sind. Die Entscheidung darüber läßt sich auch durch Degenerationsversuche nicht mit völliger Sicherheit treffen; von uns angestellte Versuche haben ergeben, daß die Antwort einer normalen Niere und einer solchen, deren Nerven 14 Tage zuvor durchtrennt worden waren, auf den Coffeinreiz die gleiche ist.

Welche Bedeutung hat die Gefäßerweiterung für die Diurese? Bevor wir zur Beantwortung dieser Frage schritten, war es wünschenswert auf mehr direktem Wege die Resultate der Oncometrie noch einmal zu kontrolieren. Nach vielfachen Fehlversuchen gab uns schließlich als einzige die klassische Methode der Beobachtung der Venenblutfarbe eindeutige Ergebnisse:

Nach Eröffnung des Abdomens in der Linea alba wurden die Därme, in Baumwolle gepackt, nach der rechten Bauchseite gedrängt, so daß nach vorsichtiger Eröffnung des Peritonealüberzuges und Entfernung etwaigen Fettgewebes die linke Nierenvene frei vorlag. Ihre Farbe wurde von verschiedenen Unbeteiligten beobachtet, dann ohne vorherige Benachrichtigung der Beobachter 2 ccm Coffein natr. benz 5% intravenös injiziert. Kurz danach schoß durch die bis dahin blaurote Vene das Blut mit rein arterieller Farbe. Da der Blutdruck gleichzeitig nicht anstieg, kann also die Erweiterung wirklich nur Arterien bezw. Capillaren betroffen haben.

Es hat damit der direkte Versuch die Ergebnisse, die auf indirektem Wege gewonnen waren, bestätigt. Da es nun unbestritten

---

1) Von solchen kämen nur Fasern in Betracht, da Ganglienzellen in der Gefäßwand nie gefunden wurden.

Digitized by Google

ist, daß gesteigerte Durchblutung Ursache von Diurese sein kann, haben wir zu untersuchen:

1. ob sie auch im Fall des Coffeins,
2. ob sie die einzige Ursache dieser Diurese ist.

Trifft ersteres allein zu, so muß ein gewisser Parallelismus zwischen der Größe der Durchblutung und der Diurese bestehen. Andrerseits muß bei Verhinderung der Durchblutungssteigerung auch die Diurese ausbleiben.

Die erste Frage ist mittelst der indirekten oncometrischen Methode nicht sicher zu entscheiden, da die Größe der Gefäßerweiterung keinen direkten Maßstab für die der Stromgeschwindigkeit liefert.

Starling (23) fand einen gewissen Parallelismus zwischen Gefäßerweiterung und Diurese; ebenso fanden dies Gottlieb und Magnus als fast ausnahmslose Regel; im Gegensatz zu Starling aber sprechen sie wie früher Bradford und Philipps der Durchblutungssteigerung eine ursächliche Rolle ab, da mitunter während der Diurese das Nierenvolum nicht geändert worden oder geschrumpft sein soll. Als Beleg hierfür wird nur ein einziger derartiger Fall mitgeteilt, der jedoch keineswegs als beweiskräftig gelten kann. Die im Oncometer liegende Niere ist nämlich in diesem Fall unter abnorm schlechten Bedingungen; sie secerniert fast nichts, genauer 0,045 ccm in 5 Min. vor und 0,36 ccm in 5 Min. nach der Coffeininjektion; dazu fehlt in diesem Versuch die unerläßlich notwendige Angabe über die Größe der gleichzeitigen Sekretion der unberührten Niere.

Wir fanden nun zwar ebenfalls in weitaus der Mehrzahl unsrer zahlreichen Versuche einen annähernd vollkommnen Parallelismus zwischen Steigerung der Diurese und des Nierenvolums als Folge der Coffeininjection. In wenigen Versuchen dagegen und zwar in solchen, die an trocken gefütterten Tieren mit armseliger Diurese während der Sommerhitze angestellt wurden, trat eine immerhin nennenswerte Diurese ohne nachweisbare Nierenvolumszunahme ein. Darnach können wir bestätigen, daß Coffeindiurese ohne merkbare Nierenvolumszunahme eintreten kann. Dies geht zur Evidenz aus weiteren Versuchen hervor, wo wir, um jede Volumszunahme a priori unmöglich zu machen, vor der Coffeininjection die Niere eingipsten.

Zu diesem Zweck wurde sie nach Anlegung eines linksseitigen Lendenschnittes in bekannter Weise extraperitoneal luxiert und durch einen vermittelst feinster Nadel durch die Rinde gezognen Faden derart gehalten, daß sie frei in der unten durch Muskeln,

Digitized by Google

seitlich durch Haut gebildeten Tasche hing. In diese wurde dann flüssiger Gips eingefüllt und dessen Festwerden abgewartet. Alsdann wurde das eingegipste Organ durch Naht der Hauträuder fixiert.

Es seien nunmehr von den fünf wohlgelungnen Versuchen die folgenden beiden mitgeteilt:

Versuch V.

17. Juni 1903. Kaninchen, 2,6 kg.
4 h 20 m 2 g Chloralhydrat (10 proz. Lösung per os).
6 h 30 m Linke Niere eingegipst. Arterien-, Venen-, Blasenkanüle.

Zeit	Harnmenge r.	Harnmenge l.	Blutdruck	Bemerkung
6 h 45—50 m	0,3 ccm	0,2 ccm	82	
6 h 50—55 m	0,6 =	0,2 =	72	
6 h 55 m				2 ccm 5 proz. Coff. natr. benz. intravenös.
6 h. 55—60 m.	3,8 =	2,1 =	80	

Versuch VI.

10. Mai 1904. Kaninchen, 2 kg, urethanisiert. Sonst Anordnung wie oben Versuch V.

Zeit	Harnmenge r.	Harnmenge l.	Blutdruck	Bemerkung
12 h 20—25 m	0,9 ccm	1,8 ccm	97	
12 h 25—30 m	0,8 =	1.3 =	97	
12 h 32 m				2 ccm 1 proz. Coff. purum intravenös.
12 h 30—35 m	3,2 =	3,2 =	104	
12 h 35—40 m	7,0 =	6,2 =	98	
12 h 40—60 m	9,2 =	9,6 =		
1 h 00—10 m	2,1 =	3,0 =		
1 h 10—20 m	1,6 =	2,7 =		
1 h 20 m				3 ccm 10 proz. NaCl.
1 h 20—30 m	5,0 =	6,5 =		

In beiden Versuchen ist also trotz hintangehaltner Ausdehnung der Niere mächtige Diurese eingetreten. Dies unerwartete Ergebnis weckte in uns Zweifel an der Zulässigkeit der üblichen Oncometermessung als sichern Maßstabs für Gefäßerweiterung bezw. gesteigerte Localcirculation. Um hierüber ins klare zu kommen, prüften wir die Stromgeschwindigkeit während Coffeinwirkung an eingegipster Niere direct mittelst der bereits oben (S. 23) beschriebnen Inspectionsmethode. Das Ergebnis war völlig das gleiche wie in den Versuchen ohne vorherige Eingipsung: auch

Digitized by Google

nach Eingipsung der Niere schoß das Blut nach der Coffeininjection rein arteriell durch die Nierenvene.

Darnach beseitigt das Coffein in der Niere Stromwiderstände, ohne daß sich das Organ dabei auszudehnen brauchte. Wie wir uns diesen Vorgang vorzustellen haben und weshalb in manchen Fällen die äußere Ausdehnung des Organs unterbleibt, müssen wir vorläufig dahingestellt sein lassen. Das wichtigste für uns ist jedenfalls, daß wir nunmehr berechtigt sind anzunehmen, daß sowohl in unsren Fällen wie in denen von Gottlieb und Magnus, wo Volumzunahme der Niere vermißt wurde, trotzdem gesteigerte Nierencirculation bestand.

Es ist nun weiter zu untersuchen, in welchem Verhältnis diese zur Diurese steht, d. h. welches von diesen beiden Momenten das primäre ist.

Es war nach der Erfahrung, daß gesteigerte Durchblutung Ursache von Diurese sein kann, schon a priori wahrscheinlich, daß das Verhältnis hier ebenso liegt. Daß dem wirklich so ist, scheint sich eindeutig aus den folgenden Beobachtungen zu ergeben:

I. Bei trocken gefütterten, darum wenig Harn gebenden Kaninchen wirkt Coffein bekanntlich kaum diuresesteigernd (v. Sobieranski (37)). Trotzdem ergaben uns Inspections- wie oncometrische Methode Zunahme der Durchblutung.

II. Wenn man Kaninchen (worüber näheres w. u.) in gewissen Zeitabständen Coffein wiederholt injiciert, hört die Diurese vor der Gefäßwirkung auf (s. Vers. VIII Curve 4 I—VII Tafel II—IV).

III. In einem Stadium, in dem die Niere durch Anämie geschädigt und infolge davon anurisch ist, bewirkt Coffein trotzdem Strombeschleunigung. Dies beobachteten wir erstlich mitunter in den oben mitgeteilten Versuchen über den Einfluß der Eingipsung auf die Blutströmung (die Anämie ist hier wohl Folge einer Verblutung in die durch Eröffnung des Abdomens gelähmten Gefäße des Splanchnicusgebiets), ferner nach temporärer Abklemmung der Nierenarterie, schließlich in vielen andren beim Kaninchen ja leider so häufigen Fällen, wo der Blutdruck nicht mehr die zur Erzielung einer Diurese notwendige minimale Höhe hat.

IV. Es gibt also nach I—III besondere Fälle, in denen zwar gesteigerte Durchblutung aber keine gesteigerte Diurese beobachtet wird; das Umgekehrte, Coffeindiurese ohne gesteigerte Durchblutung, ist aber in keinem einzigen Falle nachgewiesen. Darnach haben wir wohl das Recht sie als die primäre Wirkung aufzufassen und schließen weiter, daß sie die Ursache der Coffeindiurese ist.

Digitized by Google

Dadurch findet gleichzeitig die während der Coffeindiurese bekanntlich regelmäßige Harnverdünnung ihre zureichende Erklärung, da nach den Versuchen Eckhardts (38) und seiner Schüler, sowie v. Schröders und Ruschhaupts bei jeder gesteigerten Filtration und zwar, wenigstens nach unsrer Anschauung infolge davon gehinderter Rückresorption, Harnverdünnung die Regel ist.

B) Verhalten der Rückresorption.

Es fragt sich nun weiter, ob die gesteigerte Durchblutung mit der infolge davon herabgeminderten Rückresorption die einzige Wirkung des Coffeins auf die Niere ist oder nicht. Es könnte ja noch eine von der eben genannten unabhängige Hinderung der Rückresorption in Frage kommen etwa durch Lähmung der resorbierenden Epithelien im Sinne v. Sobieranskis. Der genannte Forscher erschloß eine derartige Wirkung bekanntlich daraus, daß bei Kaninchen die normaliter nach Injection von Indigocarmin erfolgende Färbung der Canälchenepithelien ausblieb, wenn mit Coffein Diurese eingeleitet wurde. v. Sobieranski deutet den Befund so, daß das durch den Glomerulus ausgeschiedne z. T. durch die Epithelien zurückresorbierte und diese so färbende Indigocarmin von dem durch das Coffein hervorgerufenen Wasserstrom ausgeschwemmt oder an der Rückresorption gehindert werde. Die Zulässigkeit dieser Deutung ist dadurch in Frage gestellt, daß derselbe Versuch beim Hund ebenso ausfällt, obwohl bei diesem Coffein in der von v. Sobieranski angewandten Dosierung nicht diuretisch wirkt.

Da die Möglichkeit vorlag, Coffein lähme beim Hund im Gegensatz zum Kaninchen lediglich die Rückresorption fester Bestandteile, prüfte ich in 4 Versuchen den Einfluß des Coffeins auf die Ausscheidung der letzteren beim Hund, mit dem Ergebnis, daß sie so wenig wie die der Wasserausscheidung durch intravenöse bezw. subcutane Gaben von 2 ccm 10 proz. Coffein natr. benz. beeinflußt wurde. Also ist der Befund v. Sobieranskis nicht zwingend.

Darnach ergeben sich keine sicheren Anhaltspunkte für die Annahme einer selbständigen von der Strombeschleunigung unabhängigen Beeinflussung der Rückresorption durch Coffein, und wir stehen nicht an, die Steigerung der Circulation in der Niere für die einzige oder mindestens die bei weitem wirksamste Ursache der Coffeindiurese zu halten.

C) Wirkung wiederholter Coffeingaben.

Es ist eine bekannte klinische Erfahrung, daß man in der Anwendung von Diureticis wechseln muß, da ein Mittel bei mehr-

Digitized by Google

maliger Anwendung leicht versagt. Die wahrscheinliche Ursache dieses Verhaltens dürften wir in Versuchen bei Kaninchen gefunden haben, denen wir in relativ kurzen Zeitabständen nach jedesmaligem Abklingen der Diurese wiederholt Coffein injicierten.

Versuch VII.

Kaninchen, 2,3 kg.

12 h. 1,4 g Chloralhydrat per os. Nerven der linken Niere durchrissen, Gefäße mit Phenol bepinselt.

2 h. Linke Niere in Oncometer eingelegt.

Zeit	Harnmenge r.	Harnmenge l.	Blutdruck	Recorderstand	Bemerkung
2 h 25—35 m	1,6 ccm	1,4 ccm	64	15	
2 h 35—45 m	1,4 "	1,6 "	60	14	
2 h 45—55 m	**0,5** "	**6,4** "	92	**28**	2 h 45 m 2 ccm 5 proz. Coffein.
2 h 55—3 h 5 m	0,2 "	2,2 "	74		
3 h 5—15 m	0,2 "	1,5 "	58		
3 h 15—25 m	0,5 "	1,5 "	52 - 61		
3 h 25—35 m	**0,7** "	**3,7** "	54	**23**	3 h 25 m 1 ccm 5 proz. Coffein.
3 h 35—45 m	0,3 "	1,2 "	42		
3 h 45—55 m	**0,1** "	**0,2** "	44	**13**	3 h 45 m 2 ccm 5 proz. Coffein.

Der Versuch zeigt in Übereinstimmung mit früheren von Bradford und Philipps, daß die Niere sich weniger zum zweiten als zum ersten Male ausdehnt.

Versuch VIII. (Hierzu Curven 4 I—VII Tafel II—IV.)

15. Juli 1904. Kaninchen 2,4 kg. Urethannarkose. Venenkanüle. Carotis mit Hg-Manometer verbunden. Ureterenkanülen. Die Harntropfenfolge wird registriert mittelst Übertragung durch Mareysche Tambours. Linke Niere im Oncometer. Die Coffeininjektionen werden erst ausgeführt, wenn Blutdruck, Nierenvolum und Harnmenge annähernd ihren früheren Stand wieder erreicht haben.

Die folgende Tabelle gibt die Resultate wieder:

Inj.-Zahl	Blutdrucksteigerung von	bis	diff.	Pistonrecorder-stand steigt von	bis	diff.	Harnmenge Tropfen in 2 Min. n. Inj.	Art d. Injekt.
1	104	122	+ 18	80	112	+ 32	30	2 ccm Coff. natr. benz.
2	92	105	+ 13	89	114	+ 25	40	"
3	98	98	± 0	95	110	+ 15	20	"
4	91	96	+ 5	88	102	+ 14	13	"
5	86	88	+ 2	88	96	+ 8	0	"
6	87	82	+ 4	88	119	+ 31	8	10 ccm 10 proz. Harnstoff.
7	90	90	± 0	89	91	+ 2	0	2 ccm Coff. natr. benz.

Digitized by Google

Besprechung des Versuchs.

Der Blutdruck hielt sich während des ganzen Versuchs annähernd auf derselben Höhe. Die maximale Steigerung unter dem Einfluß von Coffein betrug 18 mm. Jede weitere Gabe hatte einen geringeren Einfluß.

Ganz unabhängig davon sind die Änderungen des Nierenvolums. Anfangs (vor der 1. Injection) war die Niere vielleicht etwas geschrumpft, was man wohl daraus schließen darf, daß die nach dem jedesmaligen Abklingen der Coffeinwirkung erreichte Höhe des Hebels immer um ca. 10 mm höher war, als die anfängliche. Jedenfalls erreichte sie unter dem Einfluß von Coffein nicht die mögliche maximale Ausdehnung, wie aus dem Vergleich mit der Folge der Harnstoffinjection hervorgehen wird. Es ist nun bemerkenswert, daß allmählich die Niere sich immer weniger ausdehnte. Etwas, wenn auch geringgradig, ist sie auch noch nach der 5. Coffeininjection angeschwollen, was besonders im Hinblick darauf wichtig ist, daß die Diurese hier bereits völlig versagte, offenbar infolge bereits zu weitgehender Concentration des Bluts.

Als jetzt Harnstoff injiciert wurde, dehnte sich die Niere wieder aus und zwar mehr als irgend zuvor unter dem Einfluß von Coffein. Also können Coffein und Harnstoff nicht durch Angriff derselben Stelle die Gefäßerweiterung bedingen.

Deutlich beweist der Erfolg der letzten Coffeininjection, daß Harnstoff die Erregbarkeit für den Coffeinreiz nicht steigert.

Der wenn auch schwache Anstieg der Diurese unter dem Einfluß von Harnstoff ist leicht erklärlich: Die Ursache liegt wohl in der in der V. Mitteilung näher zu besprechenden Eigenschaft des Harnstoffs, Hydrämie herbeizuführen.

D. Bedeutung der gewonnenen Ergebnisse.

Durch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ist die ursprüngliche[1]) Anschauung v. Schröders, die Coffeindiurese könne nur als Folge eines „Nierenepithelreizes" aufgefaßt werden, widerlegt oder mindestens überflüssig gemacht, und auch die von

---

1) Später scheint v. Schröder selbst einer der unsrigen ähnlichen Auffassung gehuldigt zu haben. Wenigstens heißt es am Schluß einer unter seiner Leitung ausgeführten, 1892 veröffentlichten Arbeit Rüdels (39): Letztere (nämlich eine Eigentümlichkeit des Secretionsapparates) wird vielleicht darin ihre Erklärung finden, daß alle Diuretica auf den Glomerulus einwirken und die aus ihm kommende Flüssigkeit vermehren.

Digitized by Google

Gottlieb und Magnus gegen die ursächliche Bedeutung der Gefäßerweiterung angeführten Versuche haben ihre zureichende Erklärung im Sinne der Filtrationstheorie gefunden. Damit sind zugleich alle gegen diese aus dem Wesen der Coffeinwirkung abgeleiteten Widerstände beseitigt und gleichzeitig neue Stützen für deren Berechtigung gewonnen.

Andrerseits muß darnach auch das Urteil über die klinisch-therapeutische Bedeutung der Coffeinpräparate eine entsprechende Änderung erfahren. Da es nämlich nunmehr sehr wahrscheinlich ist, daß die diuretische Wirkung lediglich Folge einer Gefäßerweiterung ist, und sich keine sicheren Anhaltspunkte für eine auch besonders von den Klinikern supponierte Zellwirkung ergaben, dürfte einer ausgedehnten Anwendung des Mittels bei Nierenkrankheiten nichts mehr im Wege stehen. Ja man wird sogar und zwar aus folgender Überlegung daran denken dürfen, ob es nicht etwa als causalwirkendes Heilmittel zu betrachten sei.

Bekanntlich wirken beim Gesunden die Coffeinpräparate, wenn überhaupt, so nur sehr schwach diuretisch. Dies kann nach dem von uns festgestellten Wirkungsmodus des Coffeins seinen Grund nur darin haben, daß hier die Nierengefäße bereits optimale Weite haben. Beim Nephritiker im Gegenteil, bei dem Coffein gewaltig diuretisch wirkt, müssen sie demnach besonders eng sein[1]); da aber unzureichende Ernährung der Niere selbst Krankheitsursache sein kann,[2]) so haben wir allen Grund, ein gefäßerweiterndes Mittel zu geben; das ideale dürfte hier aber gerade das im Gegensatz zu andern, allgemeine Vasodilatation und somit Blutdruckfall bedingenden Mitteln rein local wirkende Coffein sein.

E. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.

1. Unter dem Einfluß von Coffein contrahieren die Darmgefäße sich nicht und es tritt auch beim nicht narcotisierten Tier Diurese ein; deshalb kann die übrigens unbedeutende Blutdrucksteigerung nicht Folge einer Reizung des Vasoconstrictorencentrums sein, wie bisher angenommen, vielmehr ist sie wohl Folge einer

1) So kommen wir von einer ganz anderen Seite aus zu einer tatsächlichen Bestätigung der schon längst von Traube (40) und Cohnheim (40) zur Erklärung der Nephritis aufgestellten Hypothese.

2) Wir erinnern nur an die deletären Folgen kurzdauernden Verschlusses der Nierenarterie.

Digitized by Google

direkten Herzwirkung; daher muß sie in Fällen von Herzinsufficienz die diuretische Wirkung unterstützen.

2. Die Gefäße der völlig entnervten Niere sind nicht maximal ausgedehnt, vielmehr werden sie durch Coffein noch um ein Beträchtliches erweitert; auf die Gefäße andrer Organe ist Coffein auch nach deren Entnervung ohne Wirkung.

3. Diese Erweiterung der Nierengefäße ist bedingt durch einen directen Einfluß des Coffeins auf die Gefäßwand und tritt auch nach Degeneration der Nierennerven noch ein.

4. Mitunter dehnt sich die Niere unter dem Einfluß von Coffein nicht aus; aber auch in diesen Fällen wird sie stärker durchblutet.

5. Diese Steigerung der Durchblutung ist die Ursache der Coffeindiurese; sie kann eintreten, ohne daß Diurese ihr folgen muß; niemals aber wird Diurese beobachtet, ohne daß gleichzeitig die Durchblutung gesteigert wäre.

6. Es ergeben sich keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß außer der genannten das Coffein noch eine andre Wirkung auf die Niere ausübt.

7. Es läßt sich analog der klinischen auch eine experimentelle Gewöhnung an Coffein erzielen; sie beruht darauf, daß die Nierengefäße allmählich ihre Anspruchsfähigkeit auf den Reiz des Coffeins einbüßen; dem des Harnstoffs sind sie dann aber noch zugänglich.

8. Die gesteigerte Wirksamkeit des Coffeins beim Nephritiker, gegenüber dem Gesunden, spricht nach dem oben über den Wirkungsmechanismus des Coffeins Gesagten zu Gunsten der Traube-Cohnheimschen Nephritistheorie.

Marburg, Januar 1905.

Literatur.

1) Loewi, Dieses Archiv Bd. XLVIII S. 410. 1902.
2) Cushny, Journ. of physiol. Bd. XXVII. S. 429. 1902.
3) Magnus, Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 210. 1901.
4) Schwarz, Ebenda Bd. XLIII. S. 1. 1899.
5) Brodie, Journ. of physiol. Bd. XXVI. S. 49. 1900.
6) Wertheimer, Arch. de physiol. S. 308. 1894.
7) v. Schröder, Dieses Archiv. Bd. XXIV. S. 69. 1888.
8) Cohnheim und Roy, Virchows Archiv. Bd. 92 S. 424. 1883.

Digitized by Google

9) Schäfer und Moore, Journ. of physiol. Bd. XX. S. 1. 1896.
10) v. Schröder, Dieses Archiv. Bd. XXII. S. 39. 1887.
11) Wagner, Inaug.-Dissert. Berlin 1885.
12) Filehne, Archiv f. Physiol S. 76. 1886.
13) v. Schröder, loc. cit.
14) Cohnstein, Inaug-Dissert. Berlin 1892.
15) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Bd. II S. 579. 1901.
16) Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. S. 85. 1902.
17) Derselbe, Dieses Archiv. Bd. XX. S. 203. 1886.
18) Bradford und Phillips, Journ. of physiol. Bd. VIII. S. 117. 1887.
19) Bock, Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 143. 1898.
20) Hedbom, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. IX. S 1. 1899.
21) Santesson, Ebenda Bd. XII. S. 259. 1901.
22) Bradford, Journ. of Physiol Bd. X. S. 358. 1889.
23) Starling, Ebenda. Bd. XXIV. S. 317. 1899.
24) Munk, Virchows Archiv. Bd. CVII. S. 291. 1887.
25) Landergren und Tigerstodt, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. IV. S 24. 1
26) Cyon, Pflügers Archiv. Bd. VII. S. 334. 1874.
27) Bayliss, Journ. of physiol. Bd. XXVIII. S. 220. 1902.
28) Ruschhaupt, Pflügers Archiv. Bd. XCI. S. 565. 1902.
29) Eckhardt, Beitr. zur Physiologie. Bd. IV. S. 155. 1869.
30) Delezenne, cit. nach Gottlieb u. Magnus dies. Arch. Bd. XLV. S. 159 A
31) Thompson. Journ. of physiol. Bd. XXIV. S. 396. 1899.
32) Anderson, Ebenda. Bd. XXX.
33) Roy, Proc. of the Cambridge philosoph society. Bd IV. S. 110. 1883.
34) Gottlieb und Magnus, Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 223. 1901.
35) Heidenhain und Grützner, Pflügers Archiv. Bd. XVI. S 51. 1877.
36) Thompson, Journ. of physiol. Bd. XXV. S. 487. 1900.
37) v. Sobieranski, Dieses Archiv. Bd. XXXV. S. 144. 1895.
38) Knoll, Eckhardts Beitr. Bd. VI. S. 39. 1872.
39) Rüdel, Dieses Archiv. Bd. XXX. S. 41. 1892.
40) Traube, Ges Abhandlungen. Bd. III. S. 427.
41) Cohnheim, Allgem. Pathol Bd. II. S. 349. 1882.

Erläuterung zu den Abbildungen.

Tafel I Curve 1. Kaninchen 2240 g. Keine Narkose. Eine Ileumschli liegt im Oncometer. Das Darmvolum folgt passiv der Schwankung des Blutdru nach der Coffeininjektion. Auf der Höhe der Coffeinwirkung macht leichte s sible Reizung (Anhauchen der Bauchhaut) Blutdrucksteigerung, Darmvolum nahme.

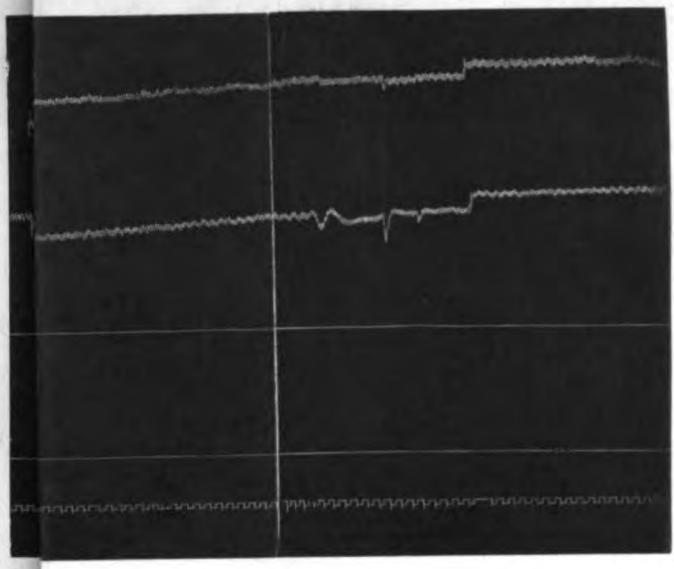
Tafel I Curve 2. Dasselbe nach Diuretin: Passives Mitgehen des Da volums mit dem Blutdruck.

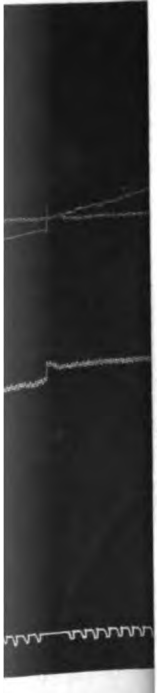
Tafel I Curve 3. Dasselbe; der Darm folgt nach Injektion von Diuretin schwacher Curve dem Blutdruck, das Nierenvolum steigt gewaltig an und erst nach 13 Minuten den früheren Stand wieder erreicht.

Tafel II—IV Curve 4 I. Coffeininjektion: Starkes aktives Ansteigen Nierenvolums, starke Diurese, links stärker rechts.
Curve 4 II. Coffeininjektion: do.
Curve 4 III. | Coffeininjektion: Das Nierenvolum steigt imm
Curve 4 IV. | weniger an, die Diurese wird schwächer.
Curve 4 V. Minimales Ansteigen des Nierenvolums, keine D rese mehr.
Curve 4 VI. Harnstoffinjektion: Starke „aktive" Erweiter der Nierengefäße, Wiedereintritt einer Diure
Curve 4 VII. Coffeininjektion ohne Einfluß auf Nierenvol und Diurese.

Digitized by Google

Tafel I.





Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

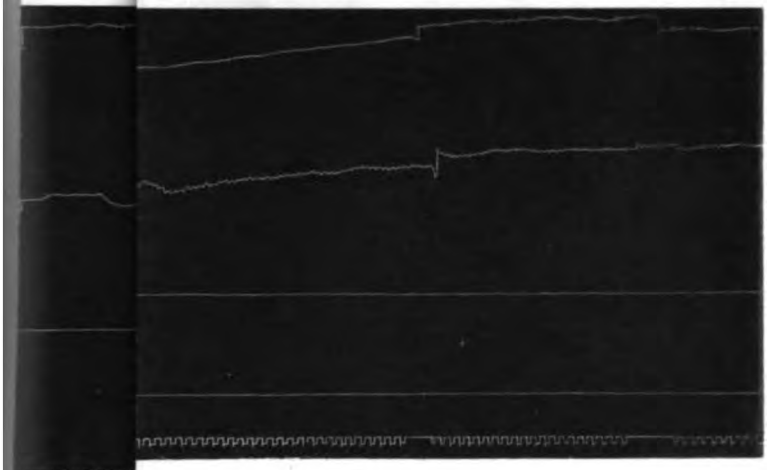
Digitized by Google

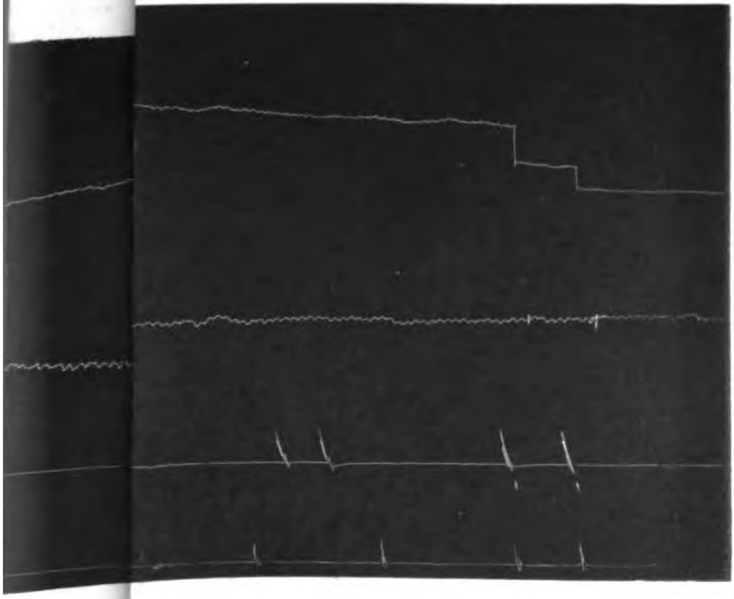
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Tafel IV.





Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

III.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunction.

IV. Mitteilung: Über den Mechanismus der Salzdiurese.

Nach z. T. gemeinschaftlichen Versuchen mit N. H. Alcock (London)

von

Prof. O. Loewi.

(Mit Tafel V–VII.)

I. Einleitung.

So wenig wie die Coffeindiurese soll sich nach neueren gründlichen Untersuchungen (1)*) die Salzdiurese mit der Filtrationstheorie in Einklang bringen lassen, weil diejenigen Begleiterscheinungen, die wie Hydrämie und gesteigerte Nierencirculation gemäß letzterer ursächlich für die Diurese in Betracht kommen könnten, zwar in der Regel, aber nicht ausnahmslos beobachtet wurden und deshalb zur Erklärung derselben nicht ausreichen sollen. Selbst wenn wir die Richtigkeit dieser These zugeben, müssen wir die einschlägigen Verhältnisse einer erneuten Untersuchung und Kritik unterziehen, weil erstlich die Anhänger der Secretionstheorie das Moment der Rückresorption, deren Existenz die neuesten Untersuchungen (2) sehr wahrscheinlich machten, ganz unberücksichtigt ließen, weil ferner auch die Schlüsse betreffend das tatsächliche Verhalten der Nierencirculation, soweit sie aus den Ergebnissen oncometrischer Versuche abgeleitet wurden, nach den Erfahrungen der vorhergehenden Mitteilung (III) einer Revision bedürfen. Darnach ist es unsre nächste Aufgabe, die oben erwähnten, mit der Filtrationstheorie angeblich

*) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Digitized by Google

[illegible] zu dem neugewonnenen Standpunkt [illegible]

[illegible] eine Lösung von Na_2SO_4 stärker diuretisch [illegible] eine NaCl-Lösung, obwohl beide den [illegible] herbeiführen und die Nierendurchblutung [illegible] stärker ist. Vom Filtrationsstandpunkt aus [illegible] Differenz in der Wirkung nach Cushnys und [illegible] nämlich zwanglos, wenn wir verschiedne Re- [illegible] durch die Canälchenepithelien an- [illegible] Cushnys Versuchen durchaus berechtigt sind.

[illegible] Magnus sowie Gottlieb und Magnus [illegible] wobei Hydrämie, und 2. solche, wobei [illegible] zur Erklärung der Diurese nicht aus-

[illegible] eine Grenze zwischen Grad der Hy- [illegible] Diurese in einigen Versuchen derart, daß die Diurese [illegible] Hydrämie aufhörte, in andren derart, daß sie [illegible] das Blut inzwischen sogar dicker geworden [illegible] Beginn der Diurese gewesen.

[illegible] dieser Art sind 21 (Magnus Mittlg. II) die- [illegible] Einleitung der Diurese hochconcentrierte Salzlösung in- [illegible] die Tiere am Schluß des Versuches also reichlich [illegible] hatten. Da sich nun, wie wir wissen, die Größe [illegible] im wesentlichen nach dem Bedürfnis der Tiere [illegible] auf gesteigerte Rückresorption von Wasser [illegible] infolge des [illegible] Versagens der Diurese in den 12 [illegible] NaCl-Lösung injiziert worden war, zu halten. In [illegible] im Gegenteil konnte nicht zurückresorbiert [illegible] des schweren Eindringens dieses Salzes in die Ca- [illegible] und der dadurch bedingten Zurückhaltung von [illegible] mit folgendem Übertritt in den Harn: [illegible] Diurese trotz steigenden Blutes. Ob übrigens in diesen letzteren [illegible] die einzige Ursache der Diurese ist, [illegible] noch mehr Blut durch die Niere floß, muß einst- [illegible] dahingestellt bleiben.

[illegible] nur noch 2 von den oben angeführten 23 Ver- [illegible] diese Erklärungen nicht gelten können. In beiden [illegible] pro. NaCl-Lösung infundiert worden: im ersten [illegible] Vers. IX. S. 113.) hörte die Diurese bei noch be- [illegible] auf: von Wasserbedürfnis kann bei diesem [illegible] die Rede sein. Wohl aber scheint es erlaubt, den

Digitized by Google

Grund für das abweichende Verhalten dieses Versuchs etwa in der Existenz zufällig besonders ungünstiger Versuchsbedingungen zu suchen; an dem Tier war 18 Tage zuvor derselbe Eingriff bereits schon einmal vorgenommen worden.

Vielleicht war hier gegen Ende des Versuchs der Blutdruck stark gesunken. Versuch I sei als Beispiel dafür angeführt, wie dieses Moment bei bestehender Hydrämie und gesteigertem Nierenkreislauf den Eintritt einer nennenswerten Diurese hindern kann.

Versuch I (s. Tafel V Curve 1).

11. Dezember 1903. Kaninchen 2,5 kg.

2 h. 2 g Chloralhydrat per os. Linke Niere in Oncometer eingelegt.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Nierenvolum [1]	Bemerkungen
2—5 h					verschiedene starke Diuresen durch Coff. und Salze erzeugt.
5—5 h 10 m	0,2 ccm	0,3 ccm	40	72	
5 h 10—5 h 20 m	0,3 "	0,2 "	42	70	
5 h 20 m					100 ccm 0,9 proz. NaCl-Lös. intravenös.
5 h 20—5 h 30 m	0,4 "	0,5 "	44	94	

Vielleicht war auch, was Magnus selbst als möglich, wenn auch als unwahrscheinlich anführt, die Niere ermüdet. An die Möglichkeit letzteren Vorkommnisses muß um so eher gedacht werden, als man bei länger dauernden Diureseversuchen häufig genug die Erfahrung machen kann, daß es schließlich auch bei noch gutem Blutdruck auf keine Weise mehr gelingt, Harnabsonderung zu erzielen.

Als Illustration hierfür diene

Versuch II.

10. März 1903. Kaninchen 2,2 kg. Versuchsanordnung wie oben.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Nierenvolum	Bemerkungen
11—2 h					verschiedene starke Diuresen
2—2 h 10 m	0,1 ccm	0,1 ccm	92	40	
2 h 10 m					10 ccm 20 prozent. Glucose.
2 h 10—2 h 20 m	0,2 "	0,4 "	96	65	

Tatsächlich haben wir für den Fall der Coffeindiurese Ermüdung oder vielleicht besser Gewöhnung sogar als regelmäßiges Vorkommnis experimentell nachgewiesen (III. Mitteilung).

1) Angabe des Maximalstandes des Recorderhebels in mm (s. III. Mitteilung S. 21. Anm.)

Digitized by Google

unvereinbaren Beobachtungen von dem neugewonnenen Standpunkt aus näher zu betrachten.

Magnus fand, daß eine Lösung von Na_2SO_4 stärker diuretisch wirkt als eine ihr isoosmotische NaCl-Lösung, obwohl beide den gleichen Grad von Hydrämie herbeiführen und die Nierendurchblutung nach NaCl sogar eher stärker ist. Vom Filtrationsstandpunkt aus erklärt sich diese Differenz in der Wirkung nach Cushnys und auch nach unsrem Dafürhalten zwanglos, wenn wir verschiedne Resorbierbarkeit der beiden Salze durch die Canälchenepithelien annehmen, wozu wir nach Cushnys Versuchen durchaus berechtigt sind.

Die weitern Fälle von Magnus sowie Gottlieb und Magnus scheiden sich 1. in solche, wobei Hydrämie, und 2. solche, wobei gesteigerte Nierencirculation zur Erklärung der Diurese nicht ausreichen soll.

Zu 1. Es bestand eine Incongruenz zwischen Grad der Hydrämie und Diurese in einigen Versuchen derart, daß die Diurese bei noch bestehender Hydrämie aufhörte, in andren derart, daß sie noch anhielt, obwohl das Blut inzwischen sogar dicker geworden war, als es vor Beginn der Diurese gewesen.

Von den 23 Versuchen dieser Art sind 21 (Magnus Mittlg. II) diejenigen, wo zur Erzielung der Diurese hochconcentrierte Salzlösung infundiert worden war, die Tiere am Schluß des Versuches also reichlich Gewebswasser verloren hatten. Da sich nun, wie wir wissen, die Größe der Rückresorption im wesentlichen nach dem Bedürfnis der Tiere richtet, stehen wir nicht an, gesteigerte Rückresorption von Wasser für die Ursache des frühzeitigen Versagens der Diurese in den 12 Versuchen, wo NaCl-Lösung injiciert worden war, zu halten. In den Na_2SO_4-Versuchen im Gegenteil konnte nicht zurückresorbiert werden wegen des schweren Eindringens dieses Salzes in die Canälchenepithelien (2) und der dadurch bedingten Zurückhaltung von Wasser im Canälchenlumen mit folgendem Übertritt in den Harn: daher Diurese trotz dicken Blutes. Ob übrigens in diesen letzteren Fällen die eben angenommene die einzige Ursache der Diurese ist, oder ob dabei auch noch mehr Blut durch die Niere floß, muß einstweilen dahingestellt bleiben.

Es bleiben nun nur noch 2 von den oben angeführten 23 Versuchen, für die diese Erklärungen nicht gelten können. In beiden war reichlich 0,6 proz. NaCl-Lösung infundiert worden: im ersten (Magnus I. Mitt. Vers. IX. S. 113.) hörte die Diurese bei noch bestehender Blutverdünnung auf; von Wasserbedürfnis kann bei diesem Tier natürlich nicht die Rede sein. Wohl aber scheint es erlaubt, den

Digitized by Google

Grund für das abweichende Verhalten dieses Versuchs etwa in der Existenz zufällig besonders ungünstiger Versuchsbedingungen zu suchen; an dem Tier war 18 Tage zuvor derselbe Eingriff bereits schon einmal vorgenommen worden.

Vielleicht war hier gegen Ende des Versuchs der Blutdruck stark gesunken. Versuch I sei als Beispiel dafür angeführt, wie dieses Moment bei bestehender Hydrämie und gesteigertem Nierenkreislauf den Eintritt einer nennenswerten Diurese hindern kann.

Versuch I (s. Tafel V Curve 1).

11. Dezember 1903. Kaninchen 2,5 kg.

2 h. 2 g Chloralhydrat per os. Linke Niere in Oncometer eingelegt.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Nierenvolum [1])	Bemerkungen
2—5 h					verschiedene starke Diuresen durch Coff. und Salze erzeugt.
5—5 h 10 m	0,2 ccm	0,3 ccm	40	72	
5 h 10—5 h 20 m	0,3 =	0,2 =	42	70	
5 h 20 m					100 ccm 0,9proz. NaCl-Lös.intravenös.
5 h 20—5 h 30 m	0,4 =	0,5 =	44	94	

Vielleicht war auch, was Magnus selbst als möglich, wenn auch als unwahrscheinlich anführt, die Niere ermüdet. An die Möglichkeit letzteren Vorkommnisses muß um so eher gedacht werden, als man bei länger dauernden Diureseversuchen häufig genug die Erfahrung machen kann, daß es schließlich auch bei noch gutem Blutdruck auf keine Weise mehr gelingt, Harnabsonderung zu erzielen.

Als Illustration hierfür diene

Versuch II.

10. März 1903. Kaninchen 2,2 kg. Versuchsanordnung wie oben.

Zeit	Harnmenge l.	Harnmenge r.	Blutdruck	Nierenvolum	Bemerkungen
11—2 h					verschiedene starke Diuresen
2—2 h 10 m	0,1 ccm	0,1 ccm	92	40	
2 h 10 m					10 ccm 20prozent. Glucose.
2 h 10—2 h 20 m	0,2 =	0,4 =	96	65	

Tatsächlich haben wir für den Fall der Coffeindiurese Ermüdung oder vielleicht besser Gewöhnung sogar als regelmäßiges Vorkommnis experimentell nachgewiesen (III. Mitteilung).

1) Angabe des Maximalstandes des Recorderhebels in mm (s. III. Mitteilung S. 21. Anm.)

Digitized by Google

Im zweiten Fall (Vers. XI. Magnus I. Mitt. S. 115) überdauerte die Diurese die Blutverdünnung. Es besteht die Möglichkeit, daß hier die Blutcirculation einmal besonders lange gesteigert blieb.

Ob diese Erklärungsversuche zutreffen oder nicht, scheint mir von keinerlei Belang. Denn wenn in großen Versuchsreihen, um die es sich auch im vorliegenden Fall bei Magnus handelt, einmal eine Ausnahme vorkommt, so haben wir m. E. durchaus das Recht, an die Möglichkeit eines Versuchsfehlers zu denken. Wie sollte man sonst überhaupt zur Aufstellung allgemein giltiger Regeln je gelangen?

II. Wodurch wirkt Hydrämie diuretisch?

Bisher haben wir stillschweigend vorausgesetzt, daß Hydrämie entweder direkt durch Herabsetzung der Blutviscosität, also Erleichterung der Filtrierbarkeit Diurese erzeugen kann, oder indirekt dadurch, daß sie etwa nach Art des Coffeins den Blutkreislauf durch die Niere beschleunigt. Wir haben nunmehr zu entscheiden, ob beide oder eine und welche der beiden Eventualitäten zutrifft.

Schon Roy (5) stellte in oncometrischen Versuchen einwandsfrei fest, daß die Injection von Salz- und Harnstofflösung die Nierengefäße erweitert. Starling (6) förderte dann unsere Erkenntnis durch den Nachweis, daß zwischen dem Grad der Diurese und der Nierengefäßausdehnung ein Parallelismus besteht. Auch Gottlieb und Magnus (l. c.) fanden dies in ihren zahlreichen Versuchen als Regel. Darnach hat es den Anschein, als ob die nächste Folge der Hydrämie, die ihrerseits durch Salzinjection veranlaßt wird, gesteigerte Nierencirculation und diese wieder die nächste Ursache der Diurese sei. Doch diesen Zusammenhang glauben nun die letztgenannten Forscher auf Grund einzelner abweichender Versuchsergebnisse nicht anerkennen zu sollen, auf die wir daher zunächst näher eingehen müssen.

Einmal (Magnus II. Mitt. Curve 6 S. 424) stieg das Oncometer und blieb auf seinem höchsten Stand, nachdem die Diurese bereits aufgehört hatte. Dieser Versuch ist überhaupt nicht als beweiskräftig zu betrachten, da das Oncometer gar nicht mehr zurückkehrte, also eine offenbare Störung vorlag.

Bei den folgenden scheinbar gegen die ursächliche Bedeutung der gesteigerten Durchblutung sprechenden Versuchen von Magnus sowie Gottlieb und Magnus haben wir zwischen I. acuten und II. chronischen zu trennen.

Digitized by Google

Zu I. Von den angeführten Versuchen bezieht sich nur einer auf Salzdiurese, die beiden andern auf Harnstoffdiuresen; sie werden bei dessen Besprechung ihre Stelle finden. In dem einen Salzversuch war nun der Parallelismus zwischen Oncometerstand und Diurese fast vollkommen, nur bestand schließlich noch etwas Diurese, während das Oncometer bereits wieder auf seinen Anfangsstand zurückgegangen war. Nun lag nach unseren Erfahrungen mit Coffein (s. III. Mitt.) die Möglichkeit vor, daß auch hier der Oncometerstand keinen unbedingt zuverlässigen Maßstab für die Größe der Durchblutung abgibt. Dies prüften wir in besonderen Versuchen.

Zuvor suchten wir festzustellen, ob wie bei Coffein- auch bei Salzanwendung eine Diurese ohne gleichzeitige Nierenausdehnung eintreten könne. Zu diesem Behuf wandten wir das bereits (III. Mitt.) geschilderte Verfahren der Niereneingipsung an.

Versuch III.

10. Mai 1904. Kaninchen 2 kg, urethanisiert. Linke Niere eingegipst.

Zeit	Harnmenge r.	Harnmenge l.	Blutdruck	Bemerkung
1 h 00—10 m	2,1 ccm	3,0 ccm	100	
1 h 10—20 m	1,6 "	2,7 "	95	
1 h 20 m				3 ccm 10 proz. NaCl-Lösung intravenös.
1 h 20—30 m	**5,0** "	**6,5** "	**98**	

Die concentrierte Salzlösung wirkt also qualitativ wie an der nicht eingegipsten Niere, quantitativ sogar noch etwas stärker diuretisch. Dies Resultat war nicht so verwunderlich wie im Fall des Coffeins, da die Hydrämie allein ohne gleichzeitige stärkere Durchblutung a priori die Diurese konnte verursacht haben. Zu prüfen, ob diese Vermutung zutraf, oder ob wie beim Coffein die eingegipste Niere gleichzeitig stärker durchblutet wird, inspicierten wir in der dort näher geschilderten Weise die Farbe des Venenblutes vor und während der Salzdiurese: während letzterer floß es nun arteriell wie während der Coffeindiurese. Nichtausdehnung der Niere ist also auch hier kein Beweis gegen die Existenz stärkerer Durchblutung. Damit findet gleichzeitig der eine scheinbare Ausnahmebefund von Magnus eine zureichende Erklärung. Es bleibt zunächst nur noch dahingestellt, ob hier die Ursache des schnelleren Flusses dieselbe ist wie beim Coffein, nämlich eine Beseitigung innerer mechanischer Widerstände oder die Viscositätsabnahme des Blutes infolge der Hydrämie oder beides.

Digitized by Google

Zu II. Sehr zahlreiche Abweichungen im Parallelismus zwischen Oncometerstand und Diurese wurden von Magnus bei langer Dauer der Versuche und nach Chloralisierung beobachtet. Hier kam es fast regelmäßig vor, daß die Diurese erst ihr Maximum erseichte, während das Oncometer nicht mehr weiter anstieg oder gar rank, mitunter sogar unter seinen Anfangsstand. Möglicherweise hängt dies besondere Verhalten der Nierengefäße mit der Abkühlung der Tiere infolge der langen Versuchsdauer bezw. der Narkose zusammen. Welches ist aber die Ursache der Diurese in diesen Fällen? Nach dem Ausfall der oben mitgeteilten Inspectionsversuche ist möglicherweise der Blutdurchfluß trotz sinkenden Oncometerstandes gesteigert, in welchem Fall allerdings der Wegfall innerer Widerstände bezw. die Viscositätsabnahme des Bluts mehr wirken müßte, als die Gefäßverengerung. Vielleicht genügt aber auch die hydrämische Beschaffenheit und dadurch bessere Filtrierbarkeit des Bluts zur Herbeiführung der Diurese. Letzteres läßt sich nach unseren Erfahrungen an der eingegipsten Niere, durch welche auch den hierauf bezüglichen Versuchen von Starling und Cushny die volle Beweiskraft entzogen ist, kaum entscheiden, und so ist überhaupt die Rolle, welche der hydrämischen Blutbeschaffenheit als solcher für den Filtrationsproceß direct zukommt, kaum festzustellen.

Wie dem aber auch sein mag, soviel läßt sich aus der Gesamtheit aller Versuche mit Sicherheit schließen, daß die Hydrämie jedenfalls auf indirectem Wege, nämlich mittels gesteigerter Durchblutung, Diurese erzeugt, gleichgiltig, ob erstere oncometrisch, d. h. als Folge einer Gefäßerweiterung nachweisbar ist oder nicht.

III. Ist bei der Salzdiurese die Hydrämie das wirksame Moment?

Bisher haben wir ganz allgemein von „Hydrämie“ als wahrscheinlicher Ursache der Gefäßerweiterung bez. der Stromgeschwindigkeitszunahme gesprochen, da diese beiden Zustände meist nebeneinander nach Injection von Salz ins Blut beobachtet wurden. Es bleibt aber noch zu untersuchen, ob dem wirklich so ist, oder ob die Salze nicht vielmehr eine spezifisch chemische Wirkung nach Art des Coffeins haben. Träfe letzteres zu, so hätten wir a priori von den verschiednen Salzen eine verschieden starke diuretische Wirksamkeit zu erwarten. Daß in der Tat die Salze der mehrbasischen Säuren die der einbasischen darin übertreffen, steht fest; auf die wahrscheinliche Ursache dieser Differenz wurde bereits oben hingewiesen.

Digitized by Google

Wie verhalten sich aber die Salze derselben Gruppe zu einander? Wir berücksichtigen dabei zunächst nur die Salze der einbasischen Säuren, da die der mehrbasischen aus Gründen, die bereits Hofmeister (7) in seiner grundlegenden Arbeit über Salzwirkung diskutierte, nicht ohne weiteres untereinander vergleichbar sind.

v. Limbeck (8) und Münzer (9) kamen zu dem ihrerzeit vollberechtigten Schluß, daß im wesentlichen nur die Anzahl der zur Wirkung gelangenden Molecüle und die davon abhängige Größe des Wasseranziehungsvermögens, demnach lediglich ein physikalisches Moment, den Grad der Diurese bestimme, daß also die gleiche Anzahl von Salzmolecülen auch gleich stark diuretisch wirke. Nun ist wohl in den Versuchen dieser Forscher ein gewisser Parallelismus zwischen den beiden genannten Größen nach intravenöser Einführung der Salze unverkennbar.

Bei der grundsätzlichen Bedeutung der Frage haben wir es für geboten gehalten, nach andrer Methode die Versuche noch einmal anzustellen.

Die Schwierigkeit des vergleichenden Experimentierens an verschiednen Tieren zu umgehen, schien es uns zweckmäßiger, die Wirksamkeit von isoosmotischen, also betreffs Hydrämie gleich wirksamer Lösungen verschiedner Salze an ein und demselben Individuum zu vergleichen. Vorläufig verglichen wir nur Natriumchlorid-jodid und -nitrat. Als Lösungen benutzten wir die fünffache Concentration der von uns nach Hamburgers (12) Vorgang auf Kaninchenblut eingestellten isotonischen Lösung. Wir fanden als isotonische Concentration: NaJ 1,32 Proz. (1,4), NaCl 0,55 Proz. (0,55), $NaNO_3$ 0,82 Proz. (0,75); die eingeklammerten Zahlen sind die entsprechenden Werte Limbecks. Die Versuchsanordnung gestaltete sich so, daß alle 10 Min. die gleiche Menge der verschiedenen Lösungen mit annähernd der gleichen Geschwindigkeit aus einer Burette in die Jugularis einlaufen gelassen wurde. Die Kaninchen waren mit Urethan narkotisiert. Zur Gewinnung des Harnes war eine Blasencanüle eingelegt, aus der der Harn in gewogne Schälchen floß. Während jedes Versuches wurde der Blutdruck mittelst Quecksilbermanometers aufgezeichnet.

Im ersten Versuch überzeugten wir uns von der Art des Ablaufs der Diurese unter dem alleinigen Einfluß von Natriumchlorid; die Versuche sollen der Übersichtlichkeit halber auch in Curvenform wiedergegeben werden:

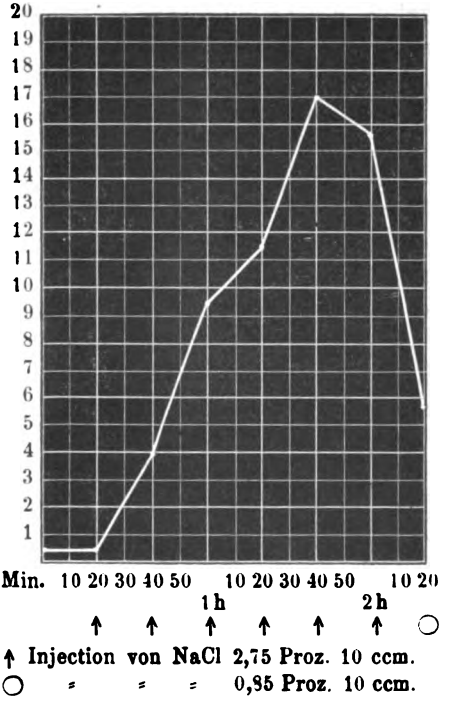
Digitized by Google

Versuch IV.

28. Juli 1902. Kaninchen 1,6 kg. Urethan 1,6 g per os. Blasenkanüle.

Zeit	Harnmenge	Injection
10 h 55—11 h 5 m	0,4 ccm	
11 h 5—15 m	0,2 =	
11 h 15—25 m	3,6 =	11 h 15 m 10 ccm 2,75 proz. NaCl
11 h 25—35 m	0,5 =	
11 h 35—45 m	7,6 =	11 h 35 m 10 ccm 2,75 proz. NaCl
11 h 45—55 m	1,9 =	
11 h 55—12 h 5 m	8,3 =	11 h 55 m 10 ccm 2,75 proz. NaCl
12 h 5—15 m	3,3 =	
12 h 15—25 m	12,5 =	12 h 15 m 10 ccm 2,75 proz. NaCl
12 h 25—35 m	4,5 =	
12 h 35—45 m	11,6 =	12 h 35 m 10 ccm 2,75 proz. NaCl
12 h 45—55 m	4,2 =	
12 h 55—65 m	3,5 =	12 h 55 m 10 ccm 0,85 proz. NaCl
1 h 5—15 m	2,2 =	

Curve I.



↑ Injection von NaCl 2,75 Proz. 10 ccm.
○ = = = 0,85 Proz. 10 ccm.

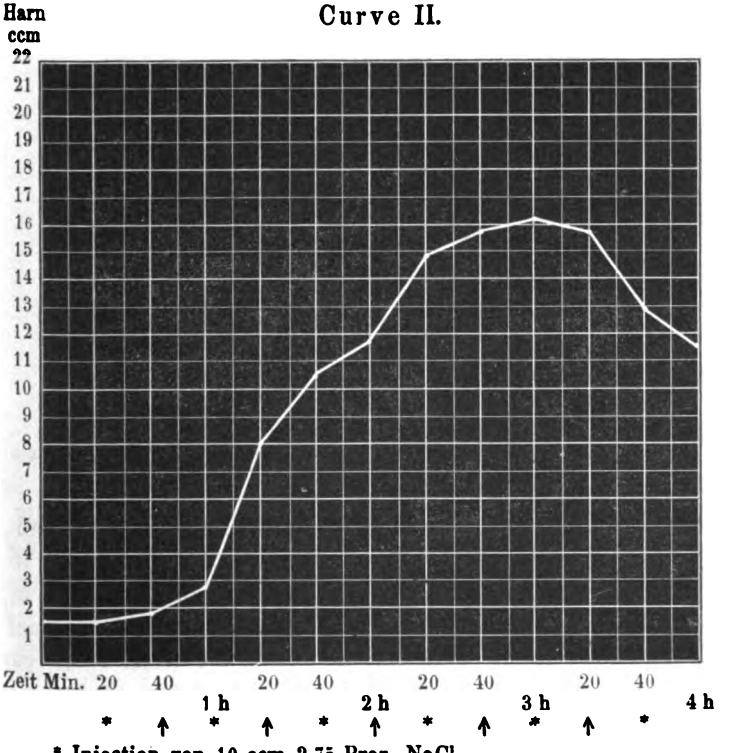
Digitized by Google

Versuch V.

Kaninchen, 1,45 kg. Wie oben.

Zeit	Harnmenge	Injection
11 h 50—60 m	0,8 ccm	
12 h —10 m	1,2 =	12 h 00 m [1])
12 h 10—20 m	0,7 =	
12 h 20—30 m	2,0 =	12 h 20 m [2])
12 h 30—40 m	0,8 =	
12 h 40—50 m	4,9 =	12 h 40 m [1])
12 h 50—60 m	3,3 =	
1 h —10 m	7,0 =	1 h 00 m [2])
1 h 10—20 m	3,5 =	
1 h 20—30 m	7,3 =	1 h 20 m [1])
1 h 30—40 m	4,6 =	
1 h 40—50 m	8,6 =	1 h 40 m [2])
1 h 50—60 m	6,2 =	

Curve II.



* Injection von 10 ccm 2,75 Proz. NaCl.
↑ = = 10 = 4,1 Proz. $NaNO_3$.

1) 10 ccm 2,75 proz. NaCl.
2) 10 ccm 4,1 proz. $NaNO_3$.

Digitized by Google

Zeit	Harnmenge	Injection
2 h —10 m	10,4 ccm	2 h 00 m [1])
2 h 10—20 m	5,5 =	
2 h 20—30 m	8,5 =	2 h 20 m [2])
2 h 30—40 m	7,6 =	
2 h 40—50 m	9,7 =	2 h 40 m [1])
2 h 50—60 m	6,1 =	
3 h —10 m	7,0 =	3 h 00 m [2])
3 h 10—20 m	5,7 =	
3 h 20—30 m	6,4 =	3 h 20 m [1])
3 h 30—40 m	5,2 =	

Versuch VI.

1. August 1902. Kaninchen, 1,45 kg. Urethan. Wie oben.

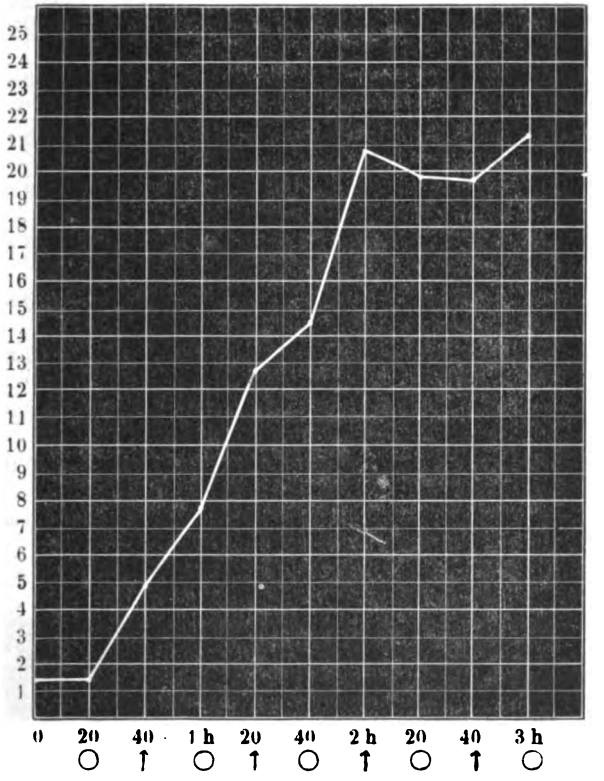
Zeit	Harnmenge	Injection
3 h 50—60 m	0,9 ccm	
4 h 00—10 m	0,6 =	
4 h 10—20 m	3,9 =	4 h 10 m [1])
4 h 20—30 m	1,0 =	
4 h 30—40 m	4,9 =	4 h 30 m [3])
4 h 40—50 m	2,8 =	
4 h 50—60 m	9,4 =	4 h 50 m [1])
5 h 00—10 m	3,3 =	
5 h 10—20 m	8,8 =	5 h 10 m [3])
5 h 20—30 m	5,8 =	
5 h 30—40 m	12,9 =	5 h 30 m [1])
5 h 40—50 m	7,8 =	
5 h 50—60 m	13,1 =	5 h 50 m [3])
6 h 00—10 m	6,8 =	
6 h 10—20 m	12,8 =	6 h 10 m [1])
6 h 20—30 m	7,0 =	
6 h 30—40 m	12,0 =	6 h 30 m [3])
6 h 40—50 m	9,3 =	

Der Verlauf der 3 Versuche ist derart gleichmäßig, daß eine gemeinsame Besprechung wohl erlaubt ist. In den ersten 10 Min. nach jeder Injection steigt die Diurese jedesmal an, um in den nächsten wieder zu fallen, infolge der inzwischen eingetretenen Hydrämie natürlich nicht mehr auf den Ausgangswert. Der curvenmäßige Ablauf nun von Versuch V und VI unterscheidet sich in nichts von dem IV., sodaß man wohl schließen darf, daß die diu-

1) 10 ccm 2,75 proz. NaCl.
2) 10 ccm 4,1 proz. $NaNO_3$.
3) 10 ccm 6,6 proz. NaJ.

Digitized by Google

Curve III.



○ Injection von 10 ccm 2,75 proz. NaCl.
↑ Injection von 10 ccm NaT.

retische Wirkung der drei untersuchten Salze identisch ist.[1])

Wie die Curve im Gegensatz dazu verläuft, wenn dem nicht so ist, mögen die beiden folgenden Versuche und Curven demonstrieren, in denen abwechselnd NaCl mit dem nachgewiesenermaßen diuretisch stärker wirkenden Na_2SO_4 gegeben wurde. Die Versuche ähneln den von Rost und Magnus angestellten.

1) Die Discussion über den Endteil der Curve, namentlich über den Abfall der Diurese trotz fortgesetzter Injection erfolgt an andrer Stelle.

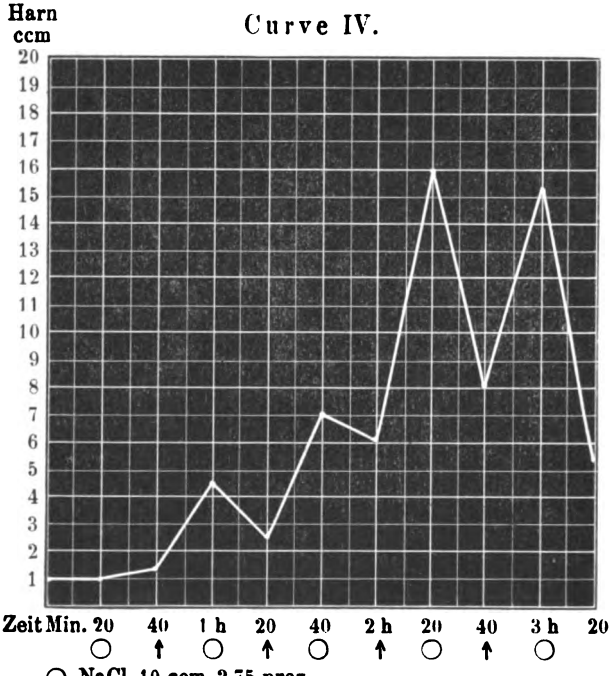
Digitized by Google

Versuch VII.

30. Juli 1902. Kaninchen 2,05 kg. Urethan. Blasenkanüle

Zeit	Harnmenge	Injection
3 h 50—60 m	0,5 ccm	
4 h 00—10 m	0,9 =	4 h 00 m [1]
4 h 10—20 m	0,5 =	
4 h 20—30 m	2,9 =	4 h 20 m [2]
4 h 30—40 m	1,6 =	
4 h 40—50 m	1,9 =	4 h 40 m [1]
4 h 50—60 m	0,7 =	
5 h 00—10 m	4,6 =	5 h 00 m [2]
5 h 10—20 m	2,4 =	
5 h 20—30 m	5,3 =	5 h 20 m [1]
5 h 30—40 m	1,8 =	
5 h 40—50 m	12,4 =	5 h 40 m [2]
5 h 50—60 m	3,6 =	
6 h 00—10 m	7,0 =	6 h 00 m [1]
6 h 10—20 m	1,9 =	
6 h 20—30 m	12,2 =	6 h 20 m [2]
6 h 30—40 m	3,2 =	
6 h 40—50 m	3,7 =	6 h 40 m [1]
6 h 50—60 m	1,8 =	

Curve IV.



○ NaCl 10 ccm 2,75 proz.
↑ Na_2SO_4 10,3 proz.

1) 10 ccm 2,75 proz. NaCl. 2) 2,10 ccm 11,3 proz. Na_2SO_4.

Digitized by Google

Versuch VIII.

23. Januar 1902. Kaninchen 1,9 kg. Urethan. Blasenkanüle.

Zeit	Harnmenge	Injection
11 h 20—35 m	9,0 ccm	11 h 20 m [1])
11 h 35—50 m	2,8 =	
11 h 50—12 h 5 m	4,8 =	11 h 50 m [2])
12 h 5—20 m	1,9 =	
12 h 20—35 m	9,7 =	12 h 20 m [1])
12 h 35—50 m	7,9 =	
12 h 50—1 h 5 m	9,1 =	12 h 50 m [2])
1 h 5—20 m	3,8 =	
1 h 20—35 m 1 h 35—50 m	14,6 =	1 h 20 m [1])
1 h 50—2 h 5 m	17,0 =	
2 h 5—20 m	5,5 =	1 h 50 m [3])
2 h 20—35 m	21,8 =	
2 h 35—50 m	7,0 =	2 h 20 m [1])
2 h 50—3 h 5 m	17,3 =	
3 h 5—20 m	5,8 =	2 h 50 m [3])
3 h 20—35 m	16,5 =	3 h 20 m [1])
3 h 35—50 m	6,3 =	
3 h 50—4 h 5 m	7,9 =	3 h 50 m [2])
4 h 5—20 m	3,9 =	
4 h 20—35 m	11,7 =	4 h 20 m [1])
4 h 35—50 m	4,3 =	

Nachdem wir also festgestellt haben, daß die diuretische Wirkung isoosmotischer Lösungen der leichtresorbierbaren Salze der einbasischen Säuren gleich ist, wir andrerseits erfahren haben, daß die Diurese in letzter Linie durch die Größe der Durchblutung bestimmt wird, sind wir zu dem Schluß berechtigt, daß deren Ursache, nämlich die Erweiterung der Nierengefäße, nicht Folge eines specifisch chemischen Reizes durch die verschiedenen Salze ist, da anders die verschiedenen Salze je nach ihren chemischen Eigentümlichkeiten auch eine ungleiche Wirkung haben müßten.

Die bisher mitgeteilten Versuche lassen nur noch die Frage offen, ob die Hydrämie oder, da hochconcentrierte Salzlösungen benutzt wurden, etwa der directe Salzreiz die Gefäßerweiterung veranlaßt.

---

1) 1,4 ccm 16,5 proz. Na_2SO_4 (andres Salz als das in Versuch VII benutzte).
2) 2,4 ccm 6,5 proz. $NaNO_3$.
3) 3,4 ccm 13,0 proz. $NaNO_3$ (also doppelte Concentration von 2).

Digitized by Google

Hierüber war von der Prüfung des Einflusses dem Blut isotonischer Salzlösung auf die Nierengefäße Aufschluß zu erwarten. Derartige von Thompson (13) angestelte Versuche haben ergeben, daß auch nach Injection isotonischer NaCl Lösung oncometrisch eine Erweiterung der Nierengefäße nachweisbar ist. Dasselbe ist der Fall nach Anwendung kleiner Mengen hypisotonischer Salzlösung (Chlornatrium und Natriumnitrat), vorausgesetzt, daß man wasserreiche Tiere benutzt oder doch so rasch injiciert, daß ausreichend Salzlösung an die Niere gelangt und nicht gleich durch die Gefäße in die Körpergewebe tritt (Tafel VI Curve 2 und 3).[1] Ein weiteres wichtiges Argument gegen die ursächliche Bedeutung des Salzreizes für die Nierengefäßerweiterung liefert die Betrachtung der zeitlichen Verhältnisse betreffend den Eintritt von Hydrämie, Gefäßerweiterung und Diurese nach Injection hypertonischer Lösungen: die Gefäßerweiterung und die davon, wie wir sahen, abhängige Diurese tritt nie sofort in voller Intensität ein, d. h. zu einer Zeit, da in der Zeiteinheit am meisten Salz an die Niere herantritt, sondern erst in dem Maße, wie die Hydrämie sich ausbildet.

So werden wir zu dem mit allen beobachteten Tatsachen in voller Übereinstimmung stehenden Schluß getrieben, daß nach Salzinjection lediglich die Blutverwässerung die Ursache der Nierengefäßerweiterung, somit Ursache der Diurese ist. Bei den Diuresen nach Injection der schwer resorbierbaren Salze der zwei- und mehrbasischen Säuren ist auch noch verhinderte Rückresorption mitbeteiligt. Daraus ergibt sich weiter als selbstverständlich, daß der Concentrationsgrad der Salzlösung nur insofern von Bedeutung ist, als er mehr oder weniger Wasser ins Blut treibt.

Darnach bliebe als letzte Aufgabe die Art der durch Hydrämie bedingten Gefäßerweiterung festzustellen.

Die folgenden Curven belehren über ihr Verhältnis zum Blutdruck. Es geht daraus hervor, in Bestätigung der Versuche von Roy, Starling sowie Gottlieb und Magnus, daß die Erweiterung eine aktive ist.

Curven 4 und 5 (Tafel VII) beweisen, daß sie wie die durch Coffein bewirkte auch nach Durchreißung der Nierennerven eintritt, also peripher bedingt ist.

---

1) Dadurch ist gleichzeitig bewiesen, daß auch die Diurese nach Wassertrinken durch stärkere Nierendurchblutung veranlaßt sein muß.

Digitized by Google

Daß aber das wässrige Blut einen andern Angriffspunkt hat als Coffein, geht aus der bei der Besprechung der Coffeinwirkung mitgeteilten Beobachtung hervor, daß die coffeinermüdeten Gefäße durch Salz wieder ausgedehnt werden. Die Art, wie die Hydrämie wirkt, ist dunkel und wohl auch zunächst der Untersuchung nicht zugänglich.

Marburg, Januar 1905.

Literaturverzeichnis.

1) Gottlieb und Magnus, Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 210. 1901.
2) Cushny, Journ. of Physiol. Bd. XXVII. S. 429. 1902.
3) Loewi, Dieses Archiv. Bd. XLVIII. S. 410. 1902.
4) Magnus, Dieses Archiv. Bd. XLV.
5) Roy, Proced. of the Cambr. philosoph. soc. Bd. IV. S. 110. 1883.
6) Starling, Journ. of physiol. Bd. XXIV. S. 317. 1899.
7) Hofmeister, Dieses Archiv. Bd. XXV. S. 1. 1889.
8) v. Limbeck, Dieses Archiv. Bd. XXV. S. 69. 1889.
9) Münzer, Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 74. 1898.
10) Haake und Spiro, Hofmeisters Beitr. Bd. II. S. 149. 1902.
11) v. Swirski, Dieses Archiv. Bd. XLI. S. 143. 1898.
12) Hamburger, Dubois Archiv.
13) Thompson, Journ. of physiol. Bd. XXV. S. 487. 1900.
14) Wertheimer, Arch. de physiol. S. 308. 1894.

Digitized by Google

Erläuterung zu den Abbildungen.

Tafel V Curve 1. Kaninchen. Einfluß einer Injektion von 0,9 proz. NaCl-Lösung auf das Nierenvolum bei tiefem Blutdruck.

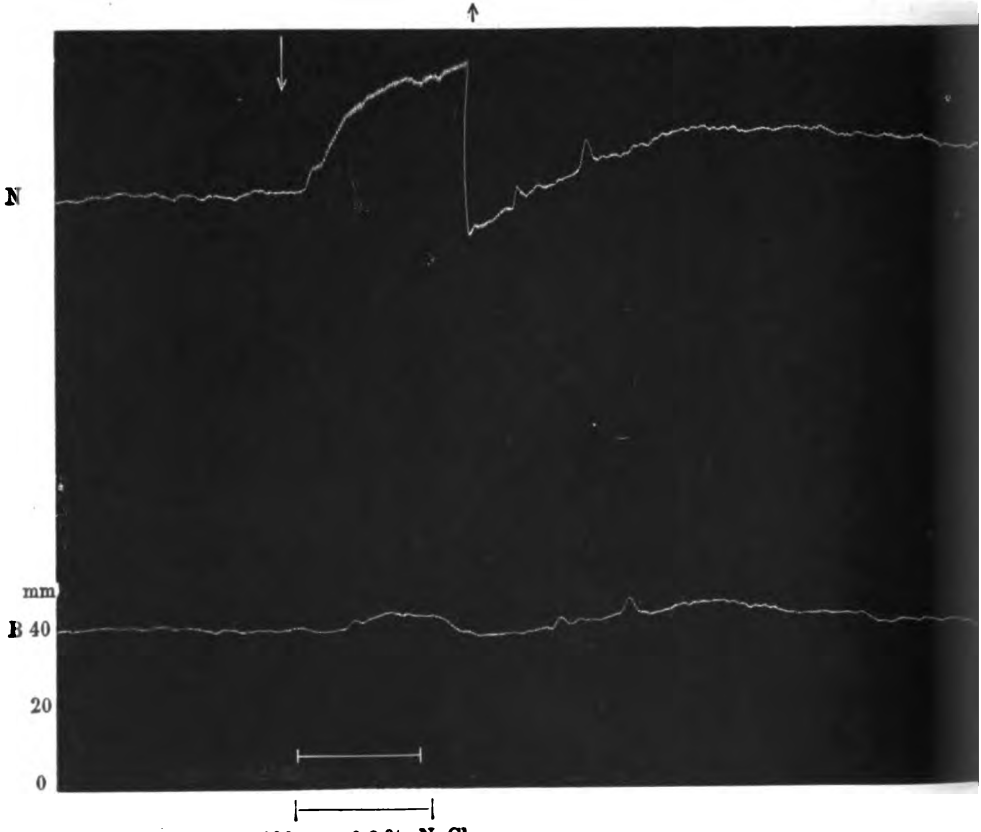
Tafel VI Curve 2. Kaninchen. Einfluß dem Blut isotonischer NaCl-Lösung auf Nierenvolum und Diurese. Letztere wurde derart registriert, daß der Harn jeder Niere gesondert auf einen Mareytambour auftropfte und von diesem mittelst Luftübertragung auf einen zweiten übertragen und registriert wurde.

Tafel VI Curve 3. Kaninchen. Einfluß einer hypisotonischen $NaNO_3$-Lösung. Die Niere dehnt sich allmählich aus, um dann langsam wieder abzuschwellen. Die Diurese, die links also auf der Seite, wo das Oncometer liegt, schwächer ist als rechts, verläuft dem Grad der Gefäßerweiterung parallel, d. h. steigt und sinkt mit ihr.

Tafel VII Curve 4 und 5. Hund. Einfluß hypertonischer Salz- bezw. Glukoselösung auf das Volum einer entnervten Hundeniere.

Digitized by Google

Digitized by Google



100 ccm 0,9 % NaCl.
↓ Hebel zurückgebracht

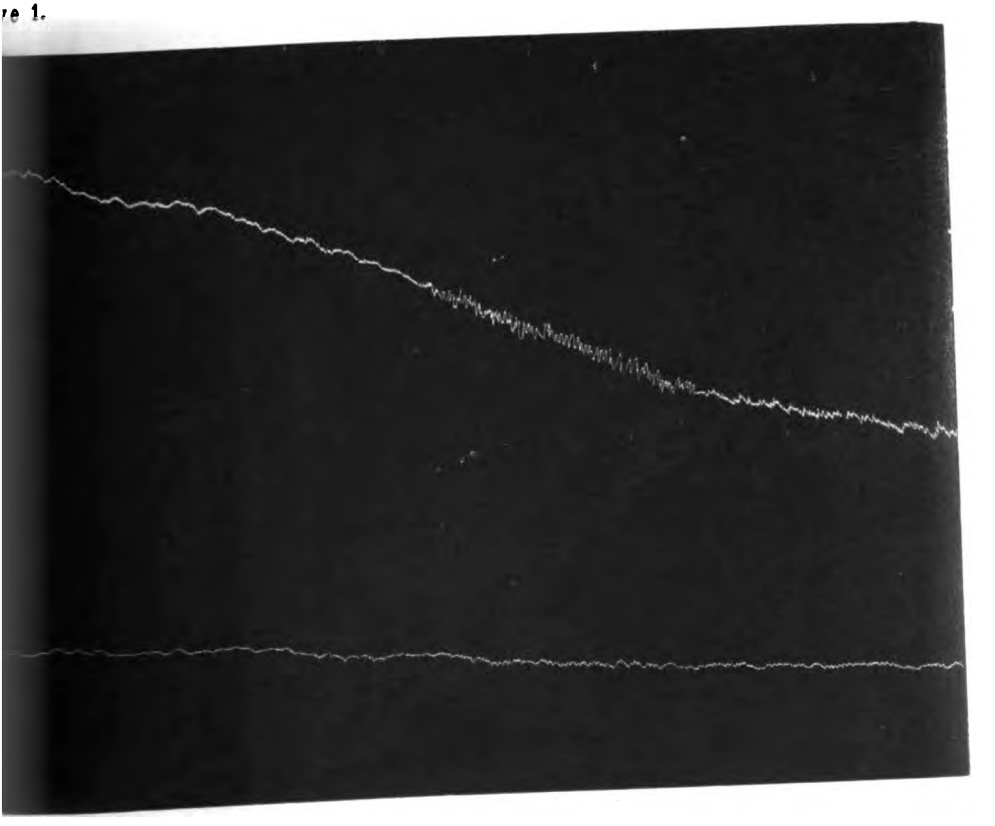
N — Nierenvolum. B — Blutdruck.

Verlag von F. C. W

Digitized by Google

Tafel V.

ve 1.

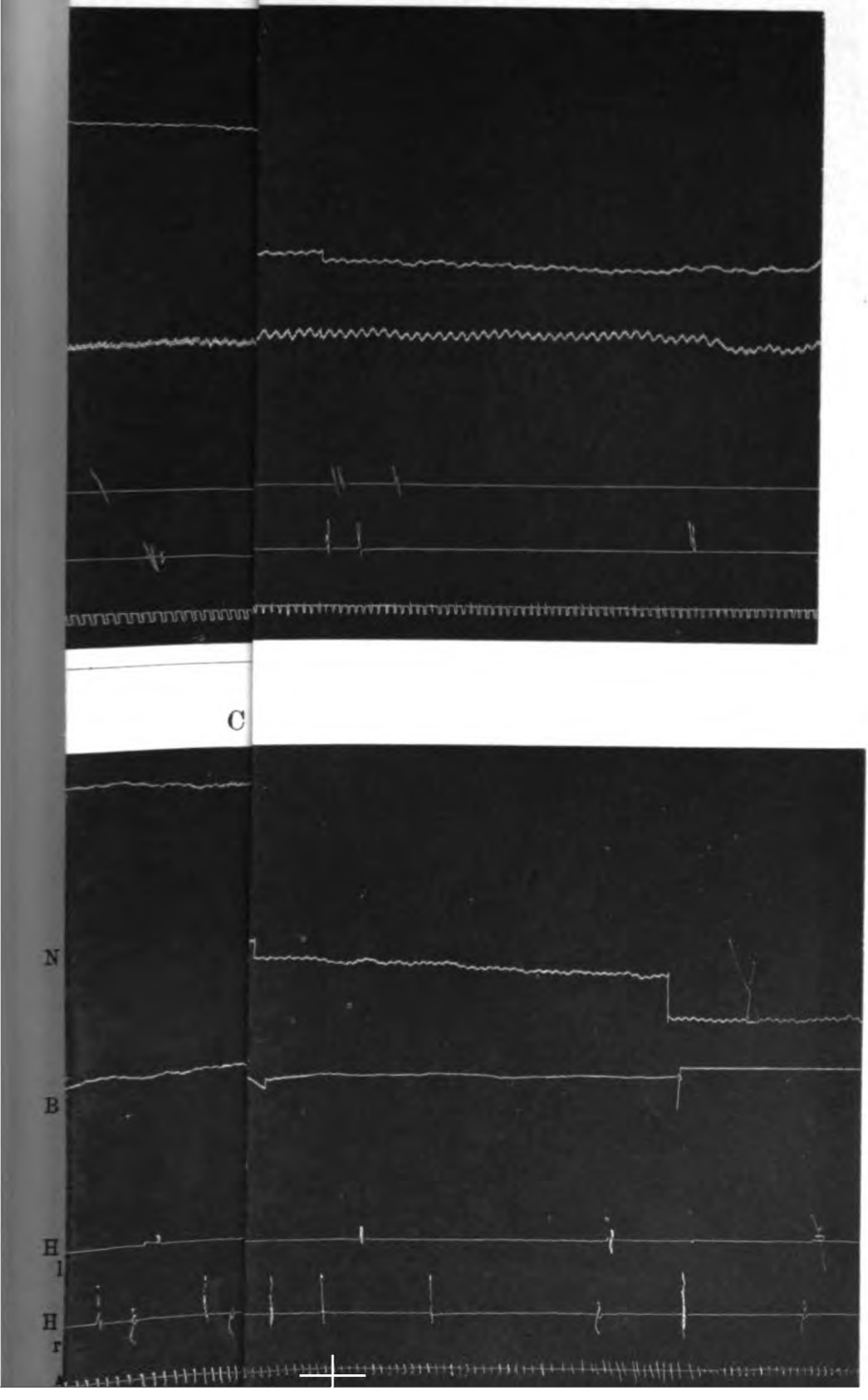


logel in Leipzig.

Digitized by Google

Digitized by Google

Tafel VI.



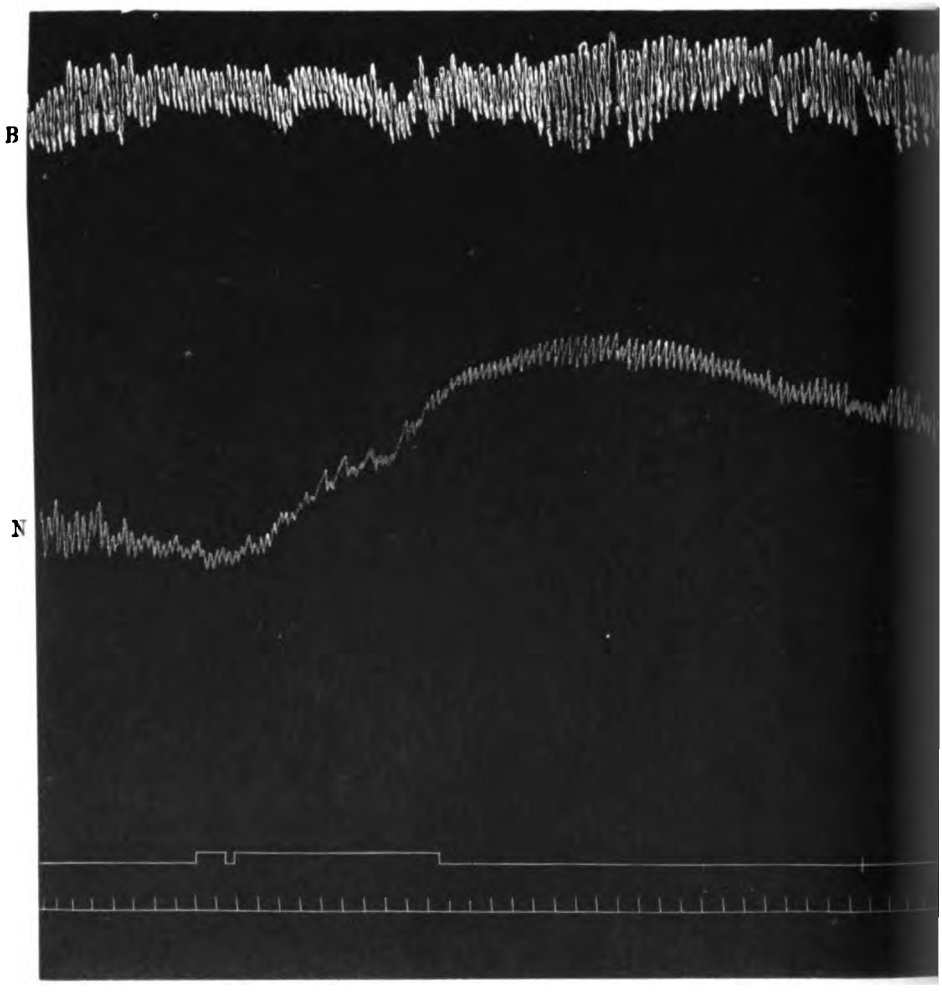
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

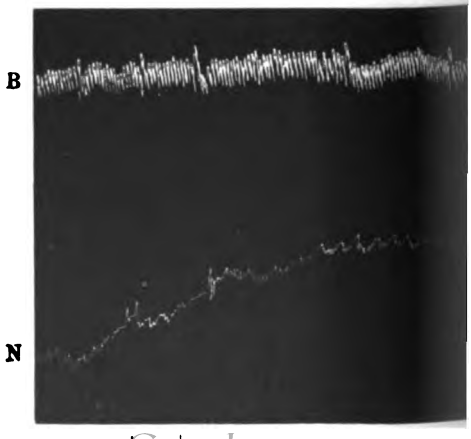
Digitized by Google



10 ccm 10 % Na_2SO_4.

B — Blutdruck.

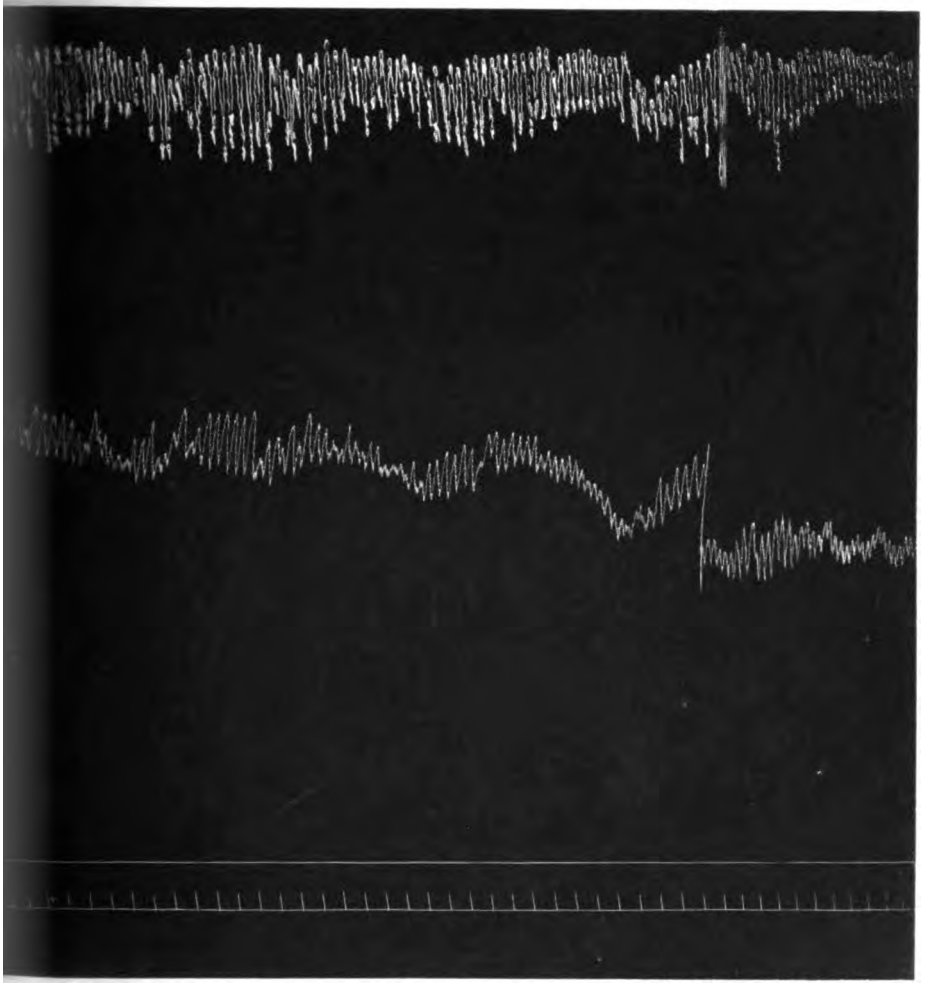
Curve



Digitized by Google

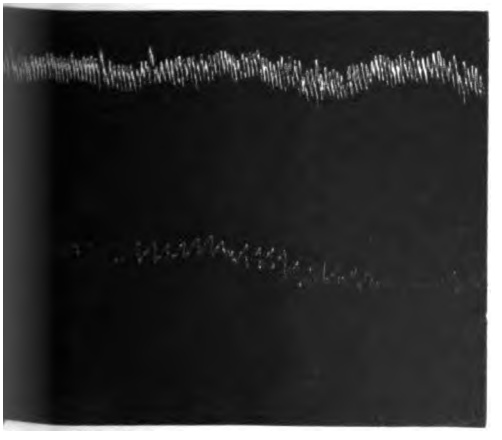
10 ccm 10 % Glucose

Tafel VII.



I = Nierenvolum.

5.



Digitized by Google

Digitized by Google

IV.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg.

Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunction.

V. Mitteilung: Über den Mechanismus der Harnstoffdiurese.

Von

Dr. V. E. Henderson (Toronto) und Prof. O. Loewi (Marburg).

Wenn wir die Besprechung der diuretischen Wirkung des Harnstoffs im directen Anschluß an die der Salze bringen, so geschieht dies, weil, soweit bekannt, im Gegensatz zu den meisten organischen Verbindungen der Harnstoff in kleinen Mengen gegeben ungiftig ist, also nicht infolge irgendwelcher chemischer Eigenschaften spezifisch, vielmehr infolge seiner molecular-physikalischen allgemein wirkt, wie die Salze ohne specifische Ionenwirkung (Schmiedeberg (1)). Wenn darnach auch a priori zu erwarten stand, daß seine diuretische Wirkung ebenso wie die der Salze zustande komme, so schien doch wegen gewisser Eigentümlichkeiten des Harnstoffs, die unten näher zu erörtern sind, die besondere Untersuchung dieser Wirkung angezeigt.

Die Harnstoffdiurese, die sowohl von physiologischer (Roy (2), Jacobj (3), Starling (4) u. a.) als klinischer Seite längst beobachtet wurde, ist bereits Gegenstand analytischer, wenn auch nicht systematisch durchgeführter Untersuchungen gewesen. Roy schloß aus dem Ergebnis oncometrischer Versuche, daß während der Harnstoffdiurese die Niere und zwar die intacte wie die der Nerven beraubte stärker durchblutet wird infolge localer Gefäßerweiterung. Die Beobachtung wurde von Gottlieb und Magnus (5) bestätigt

*) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Digitized by Google

und dahin erweitert, daß Gefäßerweiterung und Diurese gewöhnlich parallel verlaufen.

Cushny (6) fand dann weiter, daß bei abklingender Harnstoffdiurese die Concentration des Harnes an diesem Stoff procentual annähernd ebenso zunahm, wie bei der Diurese mit den Salzen der mehrbasischen Säuren an diesen, woraus er u. E. mit gutem Recht auf schlechte Resorbierbarkeit des den Darm leicht passierenden Harnstoffs durch die Nierenepithelien schloß und einen Teil der Diurese wie bei den genannten Salzen darauf zurückführte.

Es blieb, worauf übrigens bereits Cushny selbst hinwies, nur mehr zu untersuchen, ob während der Harnstoffdiurese auch Hydrämie bestehe, womit nach den Ergebnissen des vorigen Abschnittes die gesteigerte Nierendurchblutung gleichzeitig erklärt wäre. Diese ergänzende Untersuchung schien umsomehr geboten zu sein, als, wie zunächst gezeigt werden sein, nach Ausweis der bisherigen Untersuchungen infolge besonderer Eigenschaften des Harnstoffs das osmotische Verhalten der Zellen dem genannten Stoff gegenüber nicht so leicht zu übersehen ist, wie das gegenüber den indifferenten Salzen. A priori ließ sich keineswegs voraussagen, ob Harnstoff zu einer praktisch in Betracht kommenden Hydrämie führe. Overton (7) fand, daß er sehr rasch in Pflanzenzellen eindringt. Griyns (8) stellte fest, daß er in wässriger Lösung dem Blut zugesetzt in jeder Concentration die roten Blutkörperchen auflöst. Unter allen Umständen muß darnach der Harnstoff leicht in diese eindringen. Die Ursache ihrer Auflösung könnte aber eine verschiedene sein: entweder der Harnstoff ist ein spezifisches Gift für die roten Blutkörperchen etwa wie die Hämolysine oder das Saponin usw., oder aber die roten Blutkörperchen sind so leicht durchgängig für den Harnstoff, daß dieser sich auf sie und das Serum gleichmäßig verteilt und es so garnicht zu einer osmotischen Druckdifferenz kommt; in diesem Fall wäre die Blutauflösung bedingt durch das Lösungsmittel des Harnstoffs, das destillierte Wasser, also eine stark hypotonische Lösung. Zu Gunsten letzterer Auffassung spricht die von Griyns übrigens auch in diesem Sinn gedeutete Beobachtung, daß Harnstoff in isotonischer Kochsalzlösung dem Blut zugesetzt nicht löst. Wir suchten auf andre Weise die Frage zu entscheiden. Trifft die zweiterwähnte Hypothese zu, so müssen Blutkörperchen nach vorgängiger Behandlung mit harnstoffhaltiger isotonischer Kochsalzlösung sich lösen, wenn sie nachträglich in isotonische Kochsalzlösung gebracht werden, da in diesem Fall infolge Beladenseins der Blutkörperchen mit Harnstoff eine osmotische Druckdifferenz zwischen ihnen und der isoto-

Digitized by Google

nischen, für sie aber relativ hypisotonischen Lösung bestehen muß. Voraussetzung ist allerdings, daß der Harnstoff aus den Blutkörperchen nicht so leicht herausdiffundiert wie herein.

Versuch I.

Je ein Centrifugierröhrchen wird mit 1 ccm Blut und 20 ccm 0,8 proz. NaCl-Lösung bez. 20 ccm derselben, worin 1 g Harnstoff gelöst ist, beschickt. Nach kurzem Centrifugieren haben sich die Blutkörperchen völlig abgesetzt, die darüber stehende Flüssigkeit ist ganz ungefärbt. Sie wird abgegossen, und die Blutkörperchen werden mit 0,8 proz. NaCl-Lösung versetzt, centrifugiert. Darnach ist die überstehende Flüssigkeit in 1. völlig farblos, während in 2. ein großer Teil der Blutkörperchen sich gelöst hat, sodaß die überstehende Flüssigkeit tief rot ist.

Damit ist unseres Erachtens die Richtigkeit von Griyns Hypothese endgiltig bewiesen.[1])

Ebenso wie in die isolierten Blutkörperchen dringt der Harnstoff auch rasch in isolierte Harnblasenepithelien ein[2]), weniger rasch in Muskelzellen (Overton (11)). Über das Verhalten der Gesamtheit der Körperzellen suchten wir nun durch Bestimmung der Änderung der Blutconcentration nach Harnstoffinjection Aufschluß zu erhalten. A priori ließ sich darüber gar nichts vorhersagen, da, wie Hamburger (9) mit Recht scharf betont, das Verhalten einzelner Zellarten keinerlei Analogieschlüsse auf das anderer gestattet.

Die Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt.

Sie waren mit Urethan narkotisiert; das Blut zur Hb-Bestimmung (ca. 0,5 ccm) wurde in geaichten 10 ccm Kölbchen mit sehr engem Hals aufgefangen, die mit aus einer Bürette zugeflossenen 2 ccm 1 % Kaliumoxalatlösung beschickt waren. Die Blutmenge wurde ermittelt durch Auffüllen des Kölbchen mit Na_2CO_3 Lösung bis zur Marke aus einer in $^1/_{100}$ ccm geteilten Bürette. Es wurde durchschnittlich eine 250fache Verdünnung hergestellt und in dieser

1) Mit der hier angewandten scheint uns eine ganz allgemein anwendbare Methode zur Bestimmung des Übertritts von Substanzen in rote Blutkörperchen gegeben zu sein, die vor anderen vielleicht den Vorzug der Einfachheit und der Fähigkeit, über die quantitativen Verhältnisse des Übertritts Aufschluß zu geben, besitzt Ich benutzte sie beiläufig noch zur Entscheidung der Frage, ob aus einer vielfach hypertonischen Kochsalzlösung etwas in Blutkörperchen übertrete. Dies ist der Fall, denn ich fand, daß mit der genannten Lösung vorbehandelte Blutkörperchen sich nachträglich in 0,8 proz. NaCl-Lösung (s. oben) auflösten, nicht dagegen nach gleicher Vorbehandlung mit gleich hypertonischer Na_2SO_4-Lösung. O. L.

2) Nicht dagegen, solange sie in situ sind Hamburger (10); dies Ergebnis mahnt zur Vorsicht in der Verallgemeinerung von Beobachtungen, die an isolierten, polar gebauten Zellen gewonnen sind.

Digitized by Google

der Hb-Gehalt mittelst des Miescher-Fleischlschen Apparates ermittelt. Zur Hervorrufung von Diurese bedarf es bei Kaninchen größerer Harnstoffmengen als bei Hunden.

Versuch II.

16. Juli 1904. Kaninchen 2070 g.

Zeit	Harnmenge	Hb-Gehalt in Proz.[2])	Blutverdünnung[1])	Bemerkungen
10 h 59—11 h 4 m	2,5 ccm	9,68	100	
11 h 4 m				Inj. von 2ccm 80 proz. U
11 h 4—11 h 9 m	5,5 =	8,37	115	
11 h 9—11 h 14 m	6,0 =			

Versuch III.

17. Juli 1904. Kaninchen 1970 g.

Zeit	Harnmenge	Hb-Gehalt in Proz.[2])	Blutverdünnung	Bemerkungen
11 h 49—53 m	1,7 ccm	12,26	100	
11 h 53—59 m	1,8 =			11 h 59 m 2 ccm 80proz. U
11 h 59—12 h 4 m	5,7 =	10,26	119	
12 h 4—9 m	5,0 =	11,45	108	
12 h 9—14 m	3,2 =	11,67	107	

Versuch IV.

21. Juli 1904. Kaninchen 2000 g.

Zeit	Harnmenge	Hb-Gehalt in Proz.[2])	Blutverdünnung	Bemerkungen
12 h 13—18 m	0,2 ccm			
12 h 18—23 m	0,2 =	12,65	100	
12 h 23—28 m	3,0 =	10,71	118	12 h 23 m 3 ccm 80proz. U
12 h 28—33 m	1,0 =	10,80	117	
12 h 33—38 m	0,3 =			

In sämtlichen Versuchen ist darnach gleichzeitig mit der Diurese eine starke Blutverdünnung eingetreten; in die Zellen also, aus denen nach Injection hyperisotonischer Lösungen Wasser ins Blut tritt, dringt demnach der Harnstoff weniger leicht ein als in die roten Blutkörperchen.

Mit diesem Befund ist nach den Erfahrungen, die wir in der vorigen Mitteilung über die Ursache der Nierengefäßerweiterung gesammelt haben, gleichzeitig auch die im Gefolge der Harnstoffinjection mehrfach festgestellte Gefäßerweiterung aufgeklärt: sie ist wie bei den Salzen offenbare Folge der Hydrämie.

1) Normales Blut = 100.

2) In der Mitte der Periode.

Digitized by Google

Nach allem reiht sich die Harnstoffdiurese der der schwer resorbierbaren Salze der mehrbasischen Säuren zwanglos an.

Zusammenfassende Darstellung des Wesens der diuretischen Wirkung des Phlorhizins, Coffeins, der Salze und des Harnstoffs nebst den sich daraus ergebenden Grundsätzen für ihre rationelle Anwendung.

Als Ursache der diuretischen Wirksamkeit der oben genannten Substanzen, auf welchen Wegen immer sie dem Organismus einverleibt werden, ob per os, subcutan oder intravenös haben sich im Experiment die folgenden beiden ergeben:

1. Steigerung der Blutcirculation durch die Niere infolge Reizung der peripheren gefäßerweiternden Apparate; diese kann Folge sein

a) eines chemischen Reizes (Coffein),

b) eines physikalischen Reizes (Hydrämie jeder Art, bewirkt durch Wasser oder Salze jeder Concentration);

2. Einschränkung der normal statthabenden Harneindickung infolge Resorption von Wasser durch die Kanälchenepithelien; sie kann ebenfalls durch zweierlei bedingt sein:

a) durch Steigerung der Blutcirculation durch die Niere und dadurch bedingte größere Schnelligkeit des Filtratstroms durch die Kanälchen (Coffein, Salze),

b) Passage von durch die Epithelien schwer resorbierbaren Körpern durch die Kanälchen; sei es, daß diese α) durch den Glomerulus getreten sind — intravenöse Injection von schwer resorbierbaren Salzen, Zucker oder Harnstoff, intrastomachale Einverleibung von entweder den Darm leicht passierenden Salzen der einbasischen Säuren, die innerhalb des Organismus, d. h. auf dem Weg bis zur Niere in schwer resorbierbare umgewandelt werden (essigsaure Salze), oder den Darm leicht, die Nierenepithelien aber schwer passierenden Substanzen (Harnstoff), oder daß sie β) erst unterhalb des Glomerulus in das Kanälchenlumen traten — Zucker nach Phlorhizinverabfolgung. Die Wirkung der durch b) verhinderten Rückresorption addiert sich zu a) daher stärkere Wirkung der Salze der mehrbasischen Säuren.

Noch weitere Ursachen der diuretischen Wirkung der genannten Substanzen anzunehmen, dafür haben sich keinerlei Anhaltspunkte ergeben; die angeführten erklären ausreichend und zwanglos alle beobachteten Tatsachen. Insbesondere liegt keinerlei

Digitized by Google

Nötigung vor, eine wassersecernierende Tätigkeit der Kanälchenepithelien anzunehmen, so wenig wie eine von der Durchblutung unabhängige Filtrationssteigerung durch hydrämische Blutbeschaffenheit.

Damit wenden wir uns zur Besprechung der rationellen Anwendung der Diuretica: als einziger Applicationsweg kam bisher in der Klinik der intrastomachale in Betracht. Circulationssteigernd wirkt hierbei nur ein Mittel, nämlich Coffein. Die Salze dagegen, sofern sie überhaupt vom Darm aus resorbiert werden, werden nicht rasch genug resorbiert, um eine nennenswerte Hydrämie und damit gesteigerte Nierendurchblutung herbeizuführen. Diese letztere ist aber die Hauptbedingung für die Steigerung der Diurese, wogegen die Hinderung der Rückresorption, wie sich aus der Betrachtung der geringfügigen diuretischen Wirkung des Phlorhizines ergibt, sehr zurücktritt; sie aber ist die einzige Wirkung per os gegebener Salze, und zwar handelt es sich dabei um die oben sub 2b genannte. Und auch sie wird nur von den wenigsten per os verabreichten Salzen geübt. Es ist nun äußerst interessant, wie in der richtigen Auswahl dieser und zwar der einzigen wirksamen Salze die Empirie der Theorie vorausgeeilt ist; ausgeschlossen sind von vornherein alle Salze der mehrbasischen Säuren wegen ihrer schlechten Resorbierbarkeit im Darm und ihrer abführenden Wirkung. Die vom Darm leichtresorbierbaren Salze der einbasischen Säuren werden auch in der Niere leicht resorbiert, sind darum wirkungslos. Die einzige Ausnahme bilden die essigsauren Salze, die vom Darm leicht resorbiert, auf dem Weg zur Niere in die schwerresorbierbaren darum resorptionshindernden und diuretisch wirksamen Carbonate übergeführt werden. Diesen schließt sich als weitere Ausnahme, wie die Empirie ebenfalls längst festgestellt hat, der Harnstoff an und zwar deshalb, weil, wie die theoretische Forschung lehrte, er vom Darm leicht resorbiert wird, nicht aber von den Nierenepithelien. Da nun, wie gesagt, die diuretische Wirkung auch der per os gegebenen essigsauren Salze und des Harnstoffs infolge Fehlens der nur bei intravenöser Application erzielbaren gesteigerten Nierendurchblutung eine sehr schwache ist, andrerseits die leichte Gewöhnung der Menschen an die Coffeinpräparate ein starkes Bedürfnis nach wirksamen Diureticis setzt, so dürfte es sich wohl sehr lohnen, Versuche mit intravenöser Injection concentrierter Lösungen der Natronsalze mehrbasischer Säuren vielleicht zunächst mit Glaubersalz zu machen, von dem im Tierversuch große Mengen ohne Schaden

Digitized by Google

vertragen werden und von dem auch die Anwendung beim Menschen infolge Fehlens schädlicher Ionenwirkung der beiden Componenten a priori eine Schädigung sich nicht erwarten läßt.

Literaturverzeichnis.

1) Schmiedeberg, Grundr. der Pharmakologie. 1902.
2) Roy, Proced. of the Cambridge philosoph. society. Bd. IV. S. 110. 1883.
3) Jacobj, Dieses Archiv. Bd. XXXV. S. 213. 1895.
4) Starling, Journ. of physiol. Bd. XXIV. S. 317. 1899.
5) Gottlieb und Magnus, Dieses Archiv. Bd. XLV. S. 210. 1901.
6) Cushny, Journ. of Physiol. Bd. XXVII. S. 429. 1902.
7) Overton, Vierteljahrsschr. der naturforsch. Ges. Zürich. S. 159. 1895.
8) Gryns, Pflügers Archiv. Bd. LXIII. S. 86. 1896.
9) Hamburger, Osmotischer Druck und Jonenlehre. Bd. III. S. 144. 1904.
10) Derselbe, Ebenda. Bd. III. S. 24. 1904.
11) Overton, Pflügers Archiv. Bd. XCII. S. 115. 1902.

Digitized by Google

V.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.

Über die Wirkung der Vasodilatatorenreizung.

Von

Dr. V. E. Henderson (Toronto) und Prof. O. Loewi (Marburg).

(Mit 1 Abbildung.)

Es steht fest, daß die Geschwindigkeitszunahme, die der Blutstrom in gewissen Gefäßgebieten durch elektrische, physikalische oder chemische Reizung der gefäßerweiternden Apparate selbst oder ihrer Nerven erfährt, Folge eines Widerstandswegfalls ist, wesentlich bedingt durch Ausdehnung der kleineren Arterien bezw. Arteriolen (Cohnheim, Gaskell u. a.). Die Beteiligung der Capillaren bei diesem Vorgang soll weiter unten besonders besprochen werden. Da die Gewebe incompressibel sind, muß eine derartige Erweiterung eine Volumzunahme des betreffenden Organes herbeiführen, die denn auch häufig genug durch oncometrische bezw. plethysmographische Versuche festgestellt wurde; ja die eben genannten Methoden dienen geradezu zur Auffindung der vasomotorischen Innervation. Nur dann wird das Organvolum trotz gesteigerter Gefäßausdehnung keine Volumzunahme, unter Umständen sogar eine Abnahme erfahren, wenn gleichzeitig mit der Gefäßerweiterung ein stärkerer Abfluß von Lymphe oder Sekret stattfindet, wie dies schon verschiedentlich bei der Volummessung secernierender Drüsen beobachtet wurde (Bunch (1)*), May (2)).

Nun fanden wir (3) beim Studium der Beziehungen zwischen Tätigkeit und Kreislauf der Niere, daß dies Organ infolge Anwendung eines locale Gefäßerweiterung setzenden Reizes, des Coffeines, auch dann stärker durchblutet werden kann, wenn seine Ausdehnung verhindert ist und wenn gleichzeitig auch die Harnbildung nicht gesteigert ist (daß in diesen Fällen auch nicht

*) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Digitized by Google

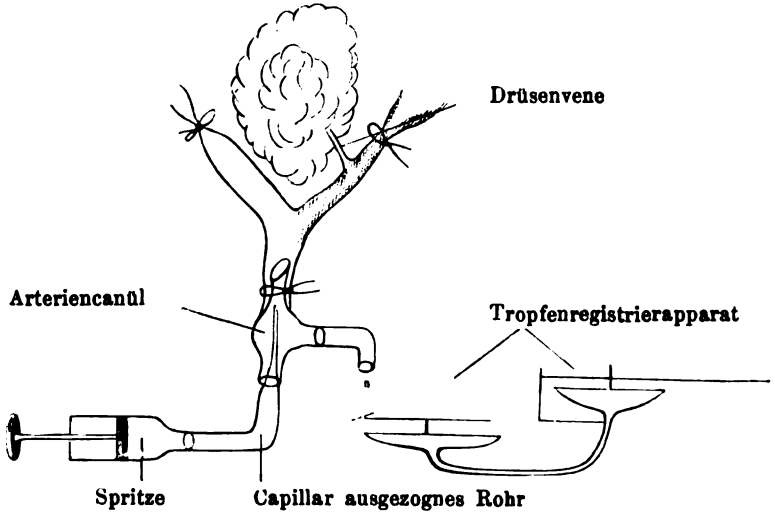
etwa die vis a tergo zu- oder die Blutviscosität abgenommen habe, bedarf natürlich kaum einer besonderen Erwähnung). Diese Erfahrung ließ daran denken, daß bei Vasodilatatorenreizung — falls wir die Coffeinwirkung so auffassen dürfen — die allgemeine Gefäßerweiterung vielleicht gar nicht die alleinige Ursache der Strombeschleunigung ist, sondern daß gleichzeitig noch eine davon unabhängige Widerstandsherabsetzung im Stromgebiet eintrete. Zunächst schien uns nun die Feststellung notwendig, ob ein derartiges u. E. bis jetzt unbekanntes Verhalten für die Gefäße der Niere charakteristisch ist oder allen Gefäßen des Organismus zukommt, wir es also mit einer ganz allgemeinen Einrichtung zu tun hätten, vor allem aber, ob es sich auch bei isolierter, uncomplicierter Reizung anerkannt vasodilatierend wirkender Nerven beobachten läßt. Die Beobachtungen an der Niere bedurften zudem der Controle, weil die zuletzt erwähnte Forderung sich bei ihr nicht erfüllen läßt, da ferner ihre Kreislaufsverhältnisse besonders compliciert liegen und die Möglichkeit nicht auszuschließen ist, daß eine stärkere Lymphabsonderung mit der Gefäßerweiterung einhergeht und Ursache der Nichtausdehnung des Organes ist. Ein besonders geeignetes Organ schien die Unterkieferspeicheldrüse des Hundes, und zwar aus folgenden Gründen: 1. ist sie leicht und ohne Störung des Gesamtorganismus zugänglich, 2. ist bei ihr eine gesteigerte Lymph- oder Speichelabsonderung durch die Anwendung von Atropin mit voller Sicherheit auszuschalten; ersteres ist bereits durch Heidenhain (4), letzteres durch Bainbridge (5) nachgewiesen. 3. ist bei ihr durch Chordareizung eine reine Dilatatorenwirkung zu erzielen.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich folgendermaßen:

Die Hunde erhielten 1 cg Morphin. mur. p. kg subcutan, wurden nach Eintritt der Narkose aufgebunden. Es wurden in der üblichen Weise der Speichelgang mit Canüle, die Chorda tympani mit Ludwigscher Electrode armiert und die Wunde durch Naht geschlossen. Dann wurde die Drüse freigelegt und völlig von der Unterlage abgehoben, sodaß ein oder zwei Glasstäbe untergeschoben werden konnten. Schließlich ward eine der kleinen, oft auf großen Umwegen verlaufenden, in die bekannte Venengabel einmündenden Drüsenvenen aufgesucht, alle anderen von den Drüsen kommenden Venen sowie überhaupt sämtliche anderen in den Gabelstiel einmündenden Venen bis auf die eine wurden unterbunden. In den Gabelstiel ward nun zum Ausfließenlassen und Messen des Blutes eine Canüle eingebunden, und zwar benutzten wir die gebauchten

Digitized by Google

Arteriencanülen mit gleichzeitig seitlichem Ansatzrohr. An dieses wurde vermittelst Gummischlauches eine passend geformte Ausflußcanüle angelegt, derart, daß Glas an Glas stieß. Das austretende Blut tropfte auf einen mit Schaufel in bekannter Weise versehenen Mareyschen Tambour, der durch einen Gummischlauch mit einem weiteren registrierenden verbunden war. Die Zeit wurde in Sec. durch Jaquetschen Chronographen angegeben. Endständig war die Canüle mit einer Magnesiumsulfat haltenden Spritze verbunden. Um die Canüle namentlich auch an der Venenseite gründlich ausspritzen zu können, führten wir, ähnlich wie dies Gaskell (10) getan hatte, ein capillar ausgezognes Glasrohr durch, das mit der Spitze direct communicierte. Zur Erläuterung diene die nachstehende Abbildung.



Es verdient Erwähnung, daß Gerinnung bei dieser Anordnung außerordentlich selten eintritt. Selbstverständlich gibt darüber sofort Anschwellung des Venenstückes oberhalb der Arteriencanüle Aufschluß, was deshalb sorgfältig und häufig beobachtet werden muß. Wenn auch keine Gerinnung auftrat, wurde trotzdem alle 5 Minuten das System ausgespritzt.

Wir wählten an Stelle der Messung die Registrierung der Tropfenfolge, um die zeitlichen Verhältnisse genauer beobachten zu können. Die Tropfenzahl gibt zwar keinen quantitativen, aber für die vorliegende Fragestellung ausreichenden Aufschluß über die Blutmenge.

Digitized by Google

Zunächst wurde nun nach vorgängiger Atropinisierung die Zahl der aus der unberührten Drüse fließenden Bluttropfen vor und während Chordareizung registriert. Dabei blieb der Meniscus in der mit 0,6 proz. NaCl-Lösung gefüllten und mit einem capillar ausgezogenen Glasrohr verbundnen Speichelgangcanüle absolut unverändert — dann wurde die Drüse eingegipst. Zu diesem Zweck wurden ein oder zwei Glasstäbe untergeschoben, die Drüse, um die Gefäße in möglichst engem Zustand zu fixieren, mit eiskaltem Wasser ausgespritzt, dieses dann mit Watte rasch abgesogen und die Drüse mit einer ihrer Lage und Größe entsprechenden Menge Gips übergossen, sodaß mindestens eine 1 cm hohe Schicht davon die Drüse allseitig umgab. Nach Hartsein des Gipses wurde dann der Versuch fortgesetzt.

Es ist interessant zu sehen, wie diese Manipulation in den meisten Fällen ohne jeglichen Einfluß auf die Ausflußfolge der Blutstropfen bleibt.

Um über den Zustand des Tieres unterrichtet zu sein, wurde dauernd der Blutdruck mittelst Hg-Manometer gemessen und registriert.

Es sollen im Folgenden 2 Versuche mitgeteilt werden, bei denen die nachträgliche Untersuchung ergab, daß erstlich nach Abbindung der einen absichtlich geschonten Drüsenvene kein Tropfen mehr aus der Canüle austrat, also Blut aus anderen Gebieten nicht mit ausfloß, daß ferner die Gipsmasse absolut dicht anlag und nur zwei stecknadelkopfgroße Öffnungen auswies: die eine für die Vene, die zweite am Hilus für Arterie und Chorda.

Versuch I.

28. Juni 1904. Hund 5,5 kg. Morphium 5,5 cg. Atropin 4 mg.

Drüsenzustand	Ausflußzeit von 20 Blutstropfen in Sekunden	Bemerkungen
Ruhe	44 43 36 34 33	
Chordareizung R. A. 10	10 13,2	
Ruhe	28 29 28	
Chordareizung w. o.	5 6 5	
		Die Drüse wird eingegipst.
Ruhe	28 28 29	
Chordareizung w. o.	7 4 7	
Ruhe	27 28	
Chordareizung	5 4 8	
Ruhe	25 26 23	

Versuch II.

26. Juni 1904. Hund 12 kg. Morphium 12 cg. Atropin 4 mg. Drüse von vornherein eingegipst.

Digitized by Google

Drüsenzustand	Ausflußzeit von 20 Blutstropfen in Sekunden.
Ruhe	15 15 15
Chordareizung	**10 10**
Ruhe	15 15
Chordareizung	**12 12**
Ruhe	15 15
Chordareizung	**10 10 9**
Ruhe	15 15
Chordareizung	**13 10 9 8 6**

Aus den Versuchen geht hervor, daß die Steigerung des Blutdurchflusses durch die Speicheldrüse unter dem Einfluß der Vasodilatatorenreizung an dem eingegipsten Organ nach Chordareizung ebenso eintritt, wie bei unbehinderter Ausdehnungsmöglichkeit und sogar merkwürdigerweise kaum geringer ist. Wie ist nun das Zustandekommen der gesteigerten Durchblutung unter diesen Verhältnissen zu erklären? Offenbar liegen zunächst zwei Möglichkeiten vor, entweder 1) die arteriellen Gefäße bis herab zu den Capillaren dehnen sich aus, dann müßten hierdurch die Venen zusammengepresst werden; es scheint uns mehr wie fraglich, ob unter solchen Umständen mehr Blut ausfließen kann. Oder 2) sie dehnen sich nicht aus. In diesem Fall kann eine Strombeschleunigung nur durch Wegfall eines inneren Widerstandes in der Strombahn erfolgen, d. h. durch Erweiterung des Gefäßlumens ohne gleichzeitige des Gesamtgefäßes. Ob dies in den kleineren Arterien und Arteriolen statthat, darüber wissen wir nichts. Wohl aber liegen über derartige Fähigkeiten der Capillaren direkte Erfahrungen vor. Wir können dieselben kurz behandeln, da sie erst vor einiger Zeit von Cahn und Steinach (6) eine eingehende Besprechung erfahren haben. Die Capillaren besitzen offenbar zwei Arten von Mobilität. 1) Das ganze Capillarrrohr kann sich stellenweise verengern bez. ausdehnen. (Steinach und Cahn loc. cit.) 2) der Gesamtquerschnitt der Capillare kann unverändert bleiben, während das Lumen sich ändert infolge besonderer Contractilität der wandständigen Zellen (Stricker (7), v. Tarchanoff (8), Biedl (9), und zwar sollen sich diese dabei verkleinern, vielleicht infolge Wasseraustritts. Ob dem wirklich so ist, oder ob nicht nur infolge Formveränderung die verschiedenen Bilder zustandekommmen, steht dahin.

Es ist klar, daß die Anerkennung der letzteren Eventualität die von uns erhobenen Befunde völlig ausreichend erklären würde. Wie eine sichere Entscheidung zu treffen, das sehen wir bei dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens nicht ab.

Digitized by Google

Zusammenfassung.

Bei reiner Vasodilatatorenreizung werden nicht nur die Gefäße erweitert in dem Sinne, daß ihr Gesamtdurchmesser anwächst, sondern wahrscheinlich auch noch derart, daß nur das Lumen sich erweitert bei gleichbleibendem Gesamtquerdurchschnitt. Wird erstere Erweiterung mechanisch verhindert, so kann trotzdem unter dem Einfluß einer Vasodilatatorenreizung infolge der Existenz des zweitgenannten Mechanismus mehr Blut als zuvor in der Zeiteinheit ein Organ durchströmen. Mit der Möglichkeit des Eintritts dieses Mechanismus haben wir in allen den Fällen zu rechnen, wo die Volumenmessung eines Organes eine Gefäßerweiterung nicht erschließen läßt; denn es hat sich herausgestellt, daß bei der Niere unter dem Einfluß eines Vasodilatatorenreizes, des Coffeines, auch ohne beabsichtigte mechanische Behinderung der Ausdehnungsfähigkeit, die aus unbekannten Gründen ausbleiben kann, doch mehr Blut durchfließt; daraus geht hervor, daß mittelst plethysmographischer Methodik gewonnene negative Ergebnisse nichts gegen eine trotzdem stärkere Durchblutung beweisen, daher unter allen Umständen durch die direkte Messung des Blutausflusses zu controllieren sind.

Ob die an der Niere und der Speicheldrüse gewonnenen Ergebnisse zu verallgemeinern sind, steht dahin; verlegen wir den Sitz der Lumenerweiterung in die Capillaren, so dürften wir uns über ein je nach dem Organ verschiedenes Verhalten nicht wundern nach dem, was an andern Orten über die morphologischen und functionellen Verschiedenheiten der Capillaren gesagt wurde.

Marburg a. L., Januar 1905.

Literaturverzeichnis.

1) Bunch, Journ. of physiol. Bd. XXVI. S. 1. 1900—1901.
2) May, Ebenda. Bd. XXX. S. 400. 1904.
3) Loewi, Dieses Archiv. Bd. LIII. S. 16. 1905.
4) Heidenhain, Pflügers Archiv. Bd. V. S. 309. 1871.
5) Bambridge, Journ. of physiol. Bd. XXVI. S. 79. 1900—1901.
6) Kahn und Steinach, Pflügers Archiv. Bd. XCVII. S. 105. 1903.
7) Stricker, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Bd. LXXIV. Abt. 3. S. 313. 1876; cit. nach Steinach.
8) v. Tarchanoff, Pflügers Archiv. Bd. IX. S. 407. 1874.
9) Biedl, Strickers Fragm. aus d. Geb. der experim. Pathol. 1894; cit. nach Steinach.
10) Gaskell, Ludwigs Arbeiten. Bd. XI. S. 45. 1876.

Digitized by Google

VI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.

Über den Einfluſs von Pilocarpin und Atropin auf die Durchblutung der Unterkieferspeicheldrüse.

Ein Beitrag zur Frage nach den Beziehungen zwischen Organtätigkeit und Organdurchblutung.

Von

Dr. V. E. Henderson (Toronto) und Prof. O. Loewi (Marburg a. L.).

Es gilt als feststehende Tatsache, daß arbeitende Organe mehr Blut empfangen als ruhende. Diese Anschauung gründet sich auf die Ergebnisse von Versuchen, die man an indirect gereizten Muskeln und an indirect und direct gereizten Drüsen anstellte. Claude Bernard(1)*) beobachtete bekanntlich, daß bei Reizung der Chorda tympani gleichzeitig mit dem Speichelfluß auch eine stärkere Durchblutung der Speicheldrüse einsetzt, sich äußernd in Röterwerden der Drüse und Hellrotwerden des abfließenden Venenblutes. Heidenhain (2) machte dann die wichtige Beobachtung, daß Atropin wohl den Speichelfluß, nicht aber die reichlichere Drüsendurchblutung als Folge der obengenannten Reizung hemme. Langley (3) stellte fernerhin fest, daß auch nach Anwendung eines in der Drüse selbst angreifenden Secretionsreizes, des Pilocarpins, die Durchblutung ansteige. Die Frage, ob ein Causalnexus zwischen Secretion und Durchblutung bestehe und welcher Art dieser eventuell sei, hat eine specielle Bearbeitung nicht gefunden. Gelegentlich hat sich ergeben, daß Secretion ohne gesteigerte Durchblutung vor sich gehen kann und in weiten Grenzen von ihr unabhängig ist.

---

*) Die eingeklammerten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis am Schlusse dieser Arbeit.

Digitized by Google

Den schlagendsten Beweis dafür liefert die von Pawlow (4) bestätigte Entdeckung Heidenhains (5), daß Chordareizung auch nach dem Tod noch Speichelsecretion veranlaßt. Neuerdings fanden dann May (6) sowie Barcroft und Starling (7), daß auch die vermittelst Secretin eingeleitete Saftsecretion des Pancreas ohne entsprechende gleichzeitige Steigerung des Blutstromes bestehen kann. Daß auch eine Durchblutungssteigerung ohne Secretion vorkommen kann, beweist die Wirksamkeit der Chordareizung nach Atropinisierung (s. o.). Fraglich bleibt aber, ob sie auch durch peripher ansetzende Reize, wie z. B. durch Secretin oder Pilocarpin, ohne gleichzeitige Secretion veranlaßt wird, oder ob sie an letztere gebunden ist. Damit nähern wir uns der Fragestellung, die uns zur Aufnahme der im folgenden mitzuteilenden Versuche veranlaßte: Wodurch ist die Steigerung der Durchblutung in arbeitenden Organen bedingt?

Wir haben in der vorliegenden Untersuchung die Speicheldrüse als Object benutzt.

Fragen wir uns, wie eventuell die nachgewiesene Steigerung der Durchblutung nach Anwendung von Pilocarpin zustande kommen kann, so ergeben sich a priori verschiedene Möglichkeiten:

1. Das Pilocarpin könnte gleichzeitig mit seinem Angriff auf die secernierenden Drüsenepithelien die vasodilatatorischen Nervenendigungen (Chordaendigungen) oder andere vasodilatatorische Elemente in der Drüse erregen und zwar entweder direct oder aber reflectorisch durch Reizung sensibler Elemente in der Drüse.

2. Bei der durch Pilocarpin veranlaßten Secretion könnten Producte entstehen, die ihrerseits entweder die Chordaendigungen oder andere vasodilatatorische Apparate in der Drüse reizen.

Zunächst läßt sich mit Sicherheit ein Zustandekommen der Gefäßerweiterung auf reflectorischem Wege ausschließen, da sie, wie die sämtlichen folgenden Versuche beweisen, auch nach Chordadurchtrennung eintritt. Es bleibt also zu entscheiden, ob das Pilocarpin direct oder indirect die Gefäßerweiterung erzeugt.

Für die Gefäßerweiterung in arbeitenden Muskeln nimmt Gaskell (8), dem wir auch auf diesem Gebiete grundlegende Versuche zu verdanken haben, den letzteren Modus an, und es scheint, daß er ihn für den allgemeingiltigen hält; er fand nämlich, daß Säuren auch in starker Verdünnung die Muskelgefäße ausdehnen; nun entstehen aber bei der Muskeltätigkeit, wahrscheinlich übrigens auch bei der der Drüsen (aus Versuchen Heidenhains [9] indirekt erschlossen) Säuren. Auch May (l. c.) hält im Fall des Pancreas die hier durch Secretin

Digitized by Google

bewirkte Secretion für die Ursache der von ihm beobachteten Vasodilatation und begründet dies mit dem Hinweis auf die relativ lange, dem Eintritt der Gefäßerweiterung vorangehende Latenzzeit. Diese Begründung dürfte nicht stichhaltig sein mit Rücksicht darauf, daß auch der nach Atropinisierung, also Tätigkeitshemmung, infolge Chordareizung auftretenden Gefäßerweiterung der Speicheldrüse ein Sekunden dauerndes Latenzstadium vorausgeht (v. Frey [11]).

Von der vorläufigen, durch das, was wir sonst über den Wirkungsmodus des Pilocarpins wissen, gut gestützten Annahme ausgehend, daß eine directe Wirkung des Pilocarpines kaum anders als im Sinn einer Wirkung auf die vasodilatierenden Chordaendigungen aufzufassen sei, ließen wir uns von folgendem Gedankengang leiten:

Da Atropin wohl die die Chordareizung begleitende Secretion, nicht aber die Gefäßerweiterung aufhebt (s. o.), so sollte es auch die durch Pilocarpin veranlaßte Gefäßerweiterung nicht hemmen, falls diese direct, d. h. durch Reizung der Chordaendigungen zustande kommt. Ist sie aber indirect bedingt, d. h. durch die Wirkung von Secretionsproducten, so muß sie durch Atropin infolge dessen secretionsunterdrückender Wirkung aufgehoben werden. Es war also, was bisher nicht geschah, der Einfluß des Atropins auf die durch Pilocarpin hervorgerufene Steigerung des Blutdurchflusses festzustellen. Bevor wir aber zu dieser Prüfung übergingen, schien es uns notwendig, noch einmal den Einfluß des Atropins auf die vasodilatatorischen Chordafasern zu prüfen, da hierüber quantitativ messende Versuche nicht vorliegen.

Zur Methodik.

Die Versuche wurden ausschließlich an Hunden durchgeführt, die Morphium (0,01 g. p. K.) ausnahmsweise dazu noch mit Curare erhalten hatten. Die Operationen geschahen in der in einer früheren Mitteilung (12) angegebenen Weise; ebenso wurde auch der Blutausfluß bestimmt; die unter der betreffenden Rubrik angegebenen Tropfenzahlen wurden durch nachträgliches Auszählen der Curven gewonnen. Von Volumregistrierung, wie sie Bunch ausgeführt hatte, mußten wir aus Rücksicht auf den complicierenden Einfluß der Speichel- und Lymphbildung und -ausfuhr absehen.

Digitized by Google

Über den Einfluß von Atropin auf die gefäßerweiternde Wirkung der Chordareizung.

Versuch XI. 27. Juli 1904. Hund 12 kg. Morphin.

Zeit	Eingriff	Zahl d. ausgeflossenen Tropfen in 10 Sek.	T.E.[1]	Blutdruck	Bemerkungen
		3, 3, 3, 3		94	
		6, 6		150	Vagotomie; künstl. Resp.
		3, 3		128	
12 h 22 m	Ch. R 20 Sek. R. A. 10	**11**[3]), **23**, 12, 7, 5 (1)[2]), (1)	43	128	
		3, 3			
12 h 25 m	„	**15**, **30**, 24, 14, 8, 6, 4 (1), (2), (2)	80	120	
		3, 3, 4, 4			
12 h 30 m	„	**9**, **19**, 19, 24, 18, 9, 5 (2), (1), (1) (1)	82	108	
		4. 4, 5, 6. 6			
12 h 46 m	„	**12**, **17**, 15, 16, 27, 21, 17 (2), (3), (1), (2), (1)	82	90	
		13, 13, 10, 9, 8, 7			
		10, 11, 10			
1 h 10 m	„	**22**, **34**, 29, 24, 17, 13 (2), (2), (2)	81	130	
		11. 10			
		4, 4			
1 h 15 m	„	**16**, **26**, 22, 18, 10, 5 (2), (2)	72	120	
		4, 4. 3, 4, 4			
1 h 20 m	„	**7**, **16**. 11, 5	22	60	1 h 9 m 15 mg Atropin i. v.
		4, 4			
1 h 25 m	„	**6**, **15**, 13, 9	20		

Versuch XII. 30. Juli 1904. Hund 4,4 kg. Morphin. Curare.

Zeit	Eingriff	Blutausfluß-menge w. o.	T.E.[1]	Blutdruck	Bemerkungen
	0	2, 2			
11 h 38 m	Ch. R.	**7**, **22**, 6	28	126	
	0	2, 2			
11 h 40 m	Ch R.	**6**, **18**. 5	23	120	
	0	2. 2			
11 h 50 m	Ch. R.	**7**, **18**, 8	28	118	
	0	2. 2			
11 h 55 m	Ch. R.	**7**, **15**, 10	26	104	
	0	2. 2		84	
12 h 7 m	Ch. R.	**4**, **8**, 5	11	72	12 h 3 m 2,5 mg Atropin
	0	2, 2			
12 h 12 m	Ch. R.	**5**, **8**, 5	12	70	
	0	2. 2			
12 h 23 m	Ch. R.	**6**. **3**	5	46	12 h 17 m 2,5 mg Atropin
	0	2, 2			

1) Totaleffekt der Chordareizung, d. i. Gesamtzahl der unter dem Einfluß der Ch. R. über die Norm ausgeflossenen Tropfen.
2) Die eingeklammerten Zahlen geben die Speicheltropfen an.
3) Die fettgedruckten Zahlen bedeuten die Werte, die während der Chordareizung erzielt werden.

Digitized by Google

Versuch XIII.

27. Juli 1904. Hund 5,6 kg. Morphin, Curare. Vagi durchschnitten. Künstl. Resp.

Zeit	Eingriff	Ausflußmenge w. o.	T. E.	Blutdruck	Bemerkungen
		4. 4, 4, 4			
5 h 27 m	Ch. R. 20 Sek. R. A. 8	12, 27. 25, 15, 8, 5 (1). (1), (1) 4, 4, 3, 2, 3	68	140	
5 h 32 m	„	16. 21, 19 9 5 4. 4. 3, 3, 3	44	130	
5 h 37 m	„	12, 26, 25, 15, 8, 6 (1), (1) 3, 4, 4, 4	68	134	
5 h 42 m	„	10. 23, 26, 17, 9, 5 (1), (1), (1) 4, 3, 3	68	130	
5 h 59 m	„	10, 20, 19, 11, 7, 5 4. 4, 4	48	128	5 h 52 m 10 mg Atrop. Blutdruck sinkt passager auf 60 mm
6 h 8 m	„	12, 17, 14, 9, 7, 5. 5 4, 4. 4, 4	45	130	
6 h 20 m	„	8, 11, 9, 6 4, 4, 3 3, 3	18	100	
6 h 30 m	„	7, 11, 8, 6 4	14	90	6 h 24 m 20 mg Pilocarpin

Versuch XIV.

5. August 1904. Hund 5,6 kg. Morphin.

Zeit	Eingriff	Ausflußmenge	T. E.	Blutdruck	Bemerkungen
		11, 9, 9, 9			
2 h 35 m	Ch. R. 20 Sek.	30, 47 (2), (2) 11. 11. 8, 7	59	136	
2 h 42 m	„	25, 36 (2), (2) 6. 6, 6, 6, 6	47		
2 h 45 m	„	43, 28 (2), (2) 7. 7, 7, 7, 6	59	128	
2 h 50 m	„	29, 34 (2), (2) 7. 7, 6. 7, 6	53	126	
2 h 55 m	„	34, 12 7, 6	32	128	2 h 55 m 1 mg Atropin
3 h	„	27, 19 6, 6, 6, 6, 6	32		

Besprechung der Versuche.

Bevor wir daran gehen konnten, den Einfluß des Atropins auf die Wirkung der vasodilatatorischen Chordafasern zu prüfen, mußten wir uns von der Wirkung wiederholter Chordareizungen überzeugen

Digitized by Google

und zwar dies umsomehr, als nach den eingehenden Untersuchungen von Freys die Chorda sehr leicht ermüdet. Eine derartige Complication würde aber naturgemäß die Entscheidung, ob wir es im Einzelfall mit Ermüdung oder mit Atropinwirkung zu tun haben, illusorisch machen. Um einerseits Ermüdung möglichst zu vermeiden, andrerseits untereinander vergleichbare Werte zu erlangen, reizten wir die Chorda und zwar in gleichen Zeitabständen möglichst kurz und mit möglichst schwachem Strom. Die mitgeteilten Versuche zeigen zur Genüge, daß man unter solchen Bedingungen eine sehr gleichmäßige Wirkung zu erzielen imstande ist. Bevor die Steigerung der Durchblutung anhebt, vergeht, wie das bereits von Frey beschrieben hat, eine nach einigen Sekunden zählende Latenzzeit. Ihre Ursache ist unbekannt. Von Frey (13) hält es für möglich, daß die vasodilatatorischen Nerven nicht direct wirken sondern die Entstehung von vasodilatatorisch wirkenden Stoffen veranlassen. Wenn dem so ist, sind dies jedenfalls andre Producte als diejenigen, die bei der specifischen Organtätigkeit entstehen; denn die Latenzzeit tritt auch und zwar unverkürzt nach vorgängiger Atropinisierung auf, die doch die secretorische Tätigkeit zum Stillstand bringt. Weit mehr Wahrscheinlichkeit für die Erklärung der Latenzzeit dürfte die Annahme haben, daß die Bewegung der die Vasodilatation besorgenden glatten Musculatur träger ist, als wir dies bei der quergestreiften zu beobachten gewöhnt sind. Dieselbe Erklärung ist eventuell auch für die den Reiz lange überdauernde Nachwirkung heranzuziehen. In sämtlichen Versuchen nun war die Wirkung der Chordareizung nach Atropinisierung geringer als vorher.

Die Beurteilung dieses Einflusses des Atropins auf die Chordawirkung ist dadurch etwas erschwert, daß in 3 der 4 Versuche (XI, XII, XIII) der Blutdruck nach der Atropinisierung sank, und zwar in Versuch XI sehr beträchtlich und dauernd. In Versuch XIII sank er nur ganz vorübergehend, in Versuch XII um etwa soviel als er schon vorher gesunken war, schließlich in Versuch XIV überhaupt nicht. Selbst zugegeben nun, daß ein auch nur vorübergehendes Absinken des Blutdrucks die Erregbarkeit der Chorda für den elektrischen Reiz wesentlich beeinflusst, so geht doch aus Versuch XIV, sowie aus XII, wo der Blutdruck bereits vorher um annähernd den gleichen Betrag, wie nach Atropinisierung gesunken war, ohne daß der Chordareiz weniger wirksam gewesen wäre, mit Sicherheit hervor, daß ein Teil der Abschwächung des Chordareizeffektes auf eine specifische Wirkung des Atropins gesetzt werden muß.

Digitized by Google

Ein Einfluß auf die Länge der Latenzzeit oder auf die Dauer der Nachwirkung der Chordareizung ließ sich nicht feststellen; übrigens schwankt letztere schon unter normalen Verhältnissen bei verschiedenen Tieren sehr beträchtlich. In Versuch XIV fehlt sie überhaupt. Besondere Beachtung verdient übrigens die Tatsache, daß die normale Durchblutungsgröße sich unter dem Einfluß von Atropin nicht geändert hat, was bis zu einem gewissen Grade gegen die Annahme eines asphyktischen Einflusses (durch Blutdruckfall) spricht.

Wie ist nun die Wirkung des Atropins aufzufassen? Möglicherweise hat die Gefäßerweiterung nach Chordareizung zwei Ursachen: erstlich direkte Reizung von Vasodilatatorfasern, ferner indirekte Reizung von in der Drüse belegnen vasodilatatorischen Apparaten durch die Produkte der Drüsentätigkeit. Wenn dem so ist, könnte die durchblutungherabsetzende Wirkung des Atropins ausschließlich Folge seiner secretionaufhebenden Wirkung sein. Wir können daher auf Grund unsrer Versuche die von Heidenhain aufgestellte Behauptung, daß Atropin nur die secretorischen, nicht aber die vasodilatatorischen Chordafasern lähmt, nicht widerlegen; hat Atropin auf letztere überhaupt einen Einfluß, so tritt er unter allen Umständen gegen den auf die secretorischen Fasern sehr zurück.

Über den Einfluß des Atropins auf die durch Pilocarpin bedingte Gefäßerweiterung.

Versuch I.

6. August 1904. Hund 9 kg. Morphin subcutan.

Eingriff	Blutausflußmenge in 10 Sek. (Tropfen)	Blutdruck
0	11, 10, 9, 10, 10	150
Ch. R. RA. 10	**16**[1], 31, 17	150
10 Sek.	(2)[2]	
0	11	
5 mg Pilocarp. mur.	8	80
	12, 12	130
	(3), (3)	
	11, 12, 10, 11	140
	(3), (3), (3), (3)	
	10, 11, 12	160
	(1), (1), (2)	
Ch. R. w. o.	**16**, 17	
	(1), 0	
	12, 11, 10, 12, 11, 12	
	(1), (0), (1), (0)	
5 mg Piloc.	10, 10, 9, 9, 9	135
	(1), (1)	
	9, 8, 8, 8	90
	(1)	

1) Die fettgedruckten Zahlen bedeuten die Werte, die während der Chordareizung erzielt wurden.

2) Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die Menge der Speicheltropfen.

Digitized by Google

Versuch II.

6. Dezember 1904. Hund 12 kg. Morphin.

Eingriff	Blutausflußmenge in 10 Sek. (Tropfen)	Blutdruck
0	14, 14, 14	120
10 mg Piloc.	nicht gezählt	50
	4, 4, 5, 4	116
	5, 4, 4, 4	130
	(1), (1), (1)	
	6, 7, 7, 6, 8	146
	(1), (1)	
	10, 9, 10	146
	(1), (1)	
5 mg Atropin	9, 10, 10, 11, 11, 11, 10	140
	11, 10, 10, 9, 10	142
10 mg Piloc.	10, 10, 10, 10	144

Versuch III.

3. Juli 1904. Hund 5 kg. Morphin.

Eingriff	Blutausflußmenge in 10 Sek. (gtt)	Blutdruck
0	4, 4, 3, 4	120
4 mg Pilocarp.	6, 8, 7, 8	80 [1])
	(1), (1)	
	8, 9, 9	126
	(1), (1), (1)	
4 mg Atropin	6, 5, 3, 4	135
3 mg Atropin	4, 4, 4	130
4 mg Pilocarp.	4, 5, 4, 4, 4, 4, 5, 5	126
10 mg Pilocarp.	6, 7, 6, 7, 6, 8, 8	117
	(1), (1)	
4 mg Atropin.	7, 6, 6	114

Versuch IV.

23. Juli 1904. Hund 12,2 kg. Morphin.

Eingriff	Blutausflußmenge	Blutdruck
0	5, 5, 5, 5	156
	5, 4, 5, 5	150
	4, 5, 4	158
5 mg Pilocarp.	6, 8, 8, 7, 6	90—148
	(1)	
	9, 10, 10, 9, 9	138
	(1), (1), (1), (1), (1)	
5 mg Atropin	6, 4, 4, 4, 4	134
	4, 5, 4, 5, 4	130
10 mg Pilocarp.	5, 4, 5, 4, 4	120

1) Vorübergehende Blutdrucksenkung auf 0.

Digitized by Google

Versuch V.

11. Juli 1904. Hund 12 kg. Morphin.

Eingriff	Blutausflußmenge	Blutdruck
	11, 11, 11, 12, 11	145
2,5 mg Pilocarp.	15, 20, 17, 18 (2), (4)	100—120
	16, 18, 19 (3), (3), (3)	120
Curare	18, 19, 17, 18 (3), (3), (2), (2)	140
	15, 15, 17, 18, 18, 20, 19, 18 (1), (1), (1), (1), (1), (1), (1), (1)	130
8 mg Atropin	17, 16, 15, 14, 15, 15, 14	100
	15, 16, 17, 17, 17, 17	105
	20, 24, 24, 23, 28	120
Ch. R. 8 Sek.	41, 36, 22	112
Ch. R. 4 Sek.	40, 23, 23	118
3 mg Pilocarp.	23, 26, 23, 23	110

Versuch VI.

3. August 1904. Hund 7 kg. Morphin.

Eingriff	Blutausflußmenge	Blutdruck
	3, 3, 3, 3	124
5 mg Pilocarp.	13, 16, 14, 18 (0), (2), (3), (3)	80—120
1 mg Atropin	6, 6, 6, 5, 6	154
10 mg Pilocarp.	6, 6, 5, 6	150

Versuch VII.

8. August 1904. Hund 8 kg. Morphin.

Eingriff	Blutausflußmenge	Blutdruck
	12, 16, 17	110
11 h 30 m Ch. R. 20 Sek.	23, 31, 29, 29 (1), (3), 2, 1	110
11 h 34 m	26, 21, 21, 19, 19, 19, 21 13, 12, 13, 13	110
11 h 35 m Ch. R.	16, 20, 23, 24, 17 (1), (2), (2), (1)	110
	13, 13, 13, 13, 11, 11	
11 h 40 m Ch. R.	14, 18, 19, 25, 17, 14 (1), (2), (3)	110
	12, 12	110
11 h 45 m 5 mg Pilocarp.	14, 16, 18, 16, 16, 16, 15 (1), (1), (1), (1), (1), (1), (1)	70—110
Ch. R.	19, 20, 22, 19 (1), (1)	

Digitized by Google

Besprechung der Versuche.

Der Einfluß der erstmaligen Pilocarpininjection auf die Speichelsecretion ist in allen Versuchen der gleiche: die vorher fehlende wurde in sämtlichen Versuchen durch Pilocarpin eingeleitet. Viel weniger gleichmäßig wurde in den verschiedenen Versuchen die Durchblutung beeinflußt: in weitaus der Mehrzahl der Versuche, nämlich in 5 von 7 (III, IV, V, VI, VII), stieg sie fast unmittelbar nach der Injection und zwar verschieden stark an. Der Anstieg geschieht allmählich. Wovon die Differenz in der Intensität des Anstiegs abhängt, geht aus den Versuchen nicht mit Sicherheit hervor; es scheint dafür weder die vorgängige Durchblutungsgröße noch auch die Größe der Pilocarpindose maßgebend zu sein. Möglicherweise spielt dabei der Grad der Erregbarkeitsänderung der vasomotorischen Apparate durch den der Pilocarpininjection folgenden Blutdruckabfall eine Rolle. In 2 Versuchen (I, II) blieb jede Steigerung der Durchblutung aus; ja, in Versuch II fiel die Ausflußmenge weit unter dem früheren Wert und erreichte ihn auch während des ganzen Versuchs nicht wieder. Eine sichere Entscheidung über die Ursache des fehlenden Anstiegs in diesen Versuchen ist nicht zu fällen; doch ist darauf hinzuweisen, daß gerade in diesen beiden Versuchen der Abfall des Blutdrucks nach der Injection sehr intensiv war, was uns im Zusammenhang mit der auch in andren Versuchen beobachteten Differenz in der Größe der Durchblutungszunahme wohl im Sinne einer infolge Asphyxie herabgesetzten und sich erst ganz allmählich wieder hebenden Erregbarkeit der durch das Pilocarpin direkt oder indirekt gereizten vasomotorischen Apparate in der Drüse sprechen könnte. Die Erwägung, es könnten in diesen Fällen die Gefäße schon vor der Pilocarpininjection maximal dilatiert gewesen sein, wird dadurch hinfällig, daß in Versuch I Chordareiz sie noch ausdehnte, allerdings weniger als zu Beginn des Versuches. Schon diese Beobachtung, zusammengehalten mit dem mitunter fehlenden Einfluß des Pilocarpins auf die Durchblutung, spricht bis zu einem gewissen Grade dagegen, daß Pilocarpin und Chordareizung identisch sind, oder, was das gleiche ist, daß das Pilocarpin die Chordafasern bez. Endigungen reizt.

In Hinsicht auf die Beziehungen zwischen Speichelabsonderung und Durchblutung geht soviel aus den Versuchen hervor, daß erstere ebenso wie die durch Chordareizung eingeleitete auch nach Pilocarpin in weiten Grenzen von der Durchblutung unabhängig ist.

Welchen Aufschluß für unsre Fragestellung gibt nun die Wirkung des Atropins in unseren Versuchen?

Digitized by Google

Wie die Speichelsecretion durch das Pilocarpin gleichmäßig in allen Versuchen hervorgerufen wurde, so wurde sie auch ausnahmslos durch Atropin unterdrückt. Die Durchblutung wurde in 2 von den 5 Versuchen (III, IV) völlig, in 2 weiteren (V, VI) fast völlig zur Norm, d. h. auf den Wert vor der Pilocarpininjection zurückgeführt. Nur in Versuch II wurden die unter Pilocarpin erreichten Werte durch Atropin nicht geändert. Dies ist aber der Versuch, wo die normale Durchblutung unter dem Einfluß von Pilocarpin nicht nur nicht gesteigert, sondern sogar wesentlich verringert worden war und bei Einsetzen der Atropinwirkung ihren früheren Stand noch nicht wieder erreicht hatte, sodaß er für die Beurteilung der in Rede stehenden Frage nicht in Betracht kommen kann. Wir müssen vielmehr aus den Versuchen schließen, daß die nach Pilocarpininjection eintretende Steigerung der Durchblutung durch Atropin aufgehoben wird. Die folgenden Versuche VIII, IX, X, beweisen, daß ebenso nach vorgängiger Atropinisierung Pilocarpin die Durchblutung nicht steigert, während Chordareizung darnach noch wirkt (Versuch IX, X).

Versuch VIII (II).

5. August 1904. Hund 12 kg. Morphin.

Eingriff	Durchflußmenge in 10 Sek. (gtt).	Blutdruck
	7, 7, 7, 7, 6	136
1 mg Atropin	7, 7, 6, 7, 7, 6	130
	6, 6, 6, 6	128
5 mg Pilocarp.	6, 5, 5, 6, 6, 6, 5	128
	6, 6, 6, 6	
	6, 6, 5, 5, 5	

Versuch IX (X).

12. Juli 1904. Hund 12 kg. Morphin. Curare.

Eingriff	Durchflußmenge in 10 Sek. (Tropfen).	Blutdruck
	4, 3, 3, 3, 3	80
4 mg Atropin	3, 3	68
	3, 2, 3	44
	3, 4, 3	62
5 mg Pilocarp.	3, 3, 3, 3	54
	4, 3, 3, 3, 4	60
Chordareizung	14, 16, 10, 10, 10	

Digitized by Google

Versuch X (XI).

10. Juli 1904. Hund 7 kg. Morphin.

Eingriff	Durchflußmenge in 10 Sek. (gtt)	Blutdruck
	10, 10, 7, 7, 6, 7, 8, 8	140
10 mg Atropin	9, 8, 8, 7, 8, 8, 7	125
10 mg Pilocarp.	8, 7, 8, 7	110
10 mg Pilocarp.	8, 7, 7, 8, 7, 8	
20 mg Pilocarp.	7, 8, 8, 8, 8, 9	110
Chorda-R.	16, 16, 9, 9	

Welchen Schluß hinsichtlich der Ursache der Gefäßerweiterung nach Pilocarpinisierung erlauben nun diese Beobachtungen?

Da, wie wir sahen, die durch Chordareizung zu erzielende Zunahme der Durchblutung im Gegensatz zu der Speichelsecretion nicht aufgehoben, sondern im besten Fall etwas herabgesetzt wird, die Durchblutungssteigerung durch Pilocarpin aber, wo sie besteht, völlig unterdrückt bezw., wie Versuche VIII, IX, X lehren, nach vorheriger Atropinisierung auch mit ganz geringen Dosen überhaupt hintangehalten wird, so müssen wir schließen, daß Pilocarpinreiz und Chordareiz nicht identisch sind bezw. die vasodilatorische Pilocarpinwirkung nicht Folge eines Einflusses auf die Chordaendigungen ist.

Im gleichen Sinn spricht die Beobachtung, daß Pilocarpin mitunter die Durchblutung überhaupt nicht steigert, was bei Chordareizung nie der Fall ist und schließlich die bereits von Langley festgestellte von uns häufig bestätigte Erfahrung (cf. Vers. I), daß Chordareizung nach vorgängiger Anwendung von Pilocarpin sogar weniger wirksam ist.

Welcher Art könnte demnach die vasodilatorische Wirkung des Pilocarpins sein? Offenbar liegen nach den bisherigen Versuchen noch zwei Möglichkeiten vor:

1. Das Pilocarpin wirkt direkt auf vasodilatorische Apparate, die zwar einerseits andre als die Chordaendigungen sind, andrerseits aber die gleichen, die durch Atropin gelähmt werden, das zu ihnen eine stärkere Affinität als Pilocarpin hat und dies daher, auch in wesentlich geringerer Dosierung, austreibt bezw. am Eintritt hindert.

2) Das Pilocarpin wirkt nicht direkt auf vasodilatorische Apparate, vielmehr wird die Durchblutungszunahme da, wo sie eintritt, bedingt durch Produkte, die bei der Drüsentätigkeit resultieren. Dafür spricht, daß wir die gesteigerte Durchblutung nach der An-

Digitized by Google

wendung von Pilocarpin nur beobachteten, wenn gleichzeitig Secretion eintrat, daß, sobald wir letztere durch Atropin in geringster Menge unterdrückten, auch die Durchblutungssteigerung wegfiel; dies war immer bis auf einen einzigen Versuch der Fall: hier trat nach Atropinisierung allmählich eine Steigerung der Durchblutung ein, bald darnach aber auch Secretion. Wenn diese zeitlich nachging, so beweist das nichts gegen ihre ursächliche Bedeutung; denn die Drüsenarbeit kann bereits begonnen haben, wenn auch noch kein Speichel austritt.

Schließlich spricht für die hier erörterte zweite Möglichkeit und zwar u. E. fast zwingend die Beobachtung, daß ein Teil des vasodilatatorischen Chordaeffektes sicher durch Atropin beseitigt wird. Das ist aber kaum anders zu verstehen, als daß das Fortfallen des Secretionsreizes davon die Ursache ist. Man müßte sonst die sehr gekünstelte Annahme machen, daß das Atropin diesen Secretionsprodukten gegenüber ebenso antagonistisch wirkt, wie sonst dem Pilocarpin.[1])

Zusammenfassung.

1. Die Wirkung der Chordareizung auf die Gefäßerweiterung der Speicheldrüse ist nach vorgängiger Atropinisierung geringer; die Ursache hiervon ist wahrscheinlich nicht Lähmung vasodilatierender Chordafasern, vielmehr Wegfall der Secretion.

2. Pilocarpin steigert in der Regel die Durchblutung, immer die Secretion der Speicheldrüse.

3. Beide Pilocarpinwirkungen werden durch Atropin vereitelt.

4. Die vasodilatorische Wirkung des Pilocarpins ist nicht identisch mit der der Chordareizung bezw. nicht bedingt durch eine Reizung von Chordaendigungen, denn

a) tritt Vasodilatation durch Chordareizung auch in den Fällen ein, wo sie nach Pilocarpinanwendung versagt,

---

1) Die naheliegende Frage, wie es kommt, daß nur in dem arbeitenden Gebiet eventuell vasodilatierende Produkte wirken sollen, läßt a priori verschiedene Beantwortung zu; entweder diese erreichen nur, wo sie gebildet werden, die wirksame Concentration, oder sie gelangen überhaupt nicht ins Blut, werden vielmehr in loco zerstört und unwirksam gemacht, oder schließlich: an der fortschreitenden Organdifferenzierung haben sich auch die Blutgefäße beteiligt, sodaß sie nur auf specifische Reize, in unserem Fall auf den der in loco entstehenden Produkte reagieren. Daß nicht nur morphologisch, sondern auch functionell die Gefäße der Organe differieren, das haben wir bereits an andrer Stelle unter Beibringung des einschlägigen experimentellen Materials ausdrücklich betont(10)

Digitized by Google

b) wirkt Pilocarpin eher abschwächend auf die Chordaendigungen,

c) wird seine Wirkung entgegen der der Chordareizung durch Atropin aufgehoben.

5. Die vasodilatorische Wirkung des Pilocarpins ist mithin wahrscheinlich bedingt durch die vasodilatorische Wirkung der bei der Drüsentätigkeit entstehenden Produkte.

Literaturverzeichnis.

1) Claude Bernard, Leçons sur les propriétes .... des liquidas. Bd. I. S. 311. Bd. II. S. 275. 1859.
2) Heidenhain, Pflügers Archiv. Bd. V. S. 309. 1871.
3) Langley, Journ. of Physiol. Bd. X. S. 291. 1879.
4) Pawlow, Dubois Archiv. Supplem. S. 176. 1893.
5) Heidenhain, cit. nach Schäfers textbook of Physiol. I. S. 509. 1898.
6) May, Journ. of physiol. Bd. XXX. S. 400. 1904.
7) Barcroft und Starling, Journ. of physiol. Bd. XXX. S. 132. 1904.
8) Gaskell, Journ. of physiol. Bd. III. S. 48. 1880—1882.
9) Loewi, Dieses Archiv. Bd. LIII. 1905.
10) v. Frey, Ludwigs Arbeiten. Bd. XI. S. 89. 1876.
11) Loewi, Dieses Archiv. Bd. LIII. 1905.
12) v. Frey, Vorlesungen über Physiologie. S. 93. 1904.
13) Langley, Journ. of physiol. Bd. I. S. 339. 1878—1879.

Digitized by Google

VII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

I. Zur Pharmakologie der Ammoniumbasen.

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt,
Privatdocenten und Assistenten des Institutes.

Unlängst machte M. Scholtz[1]) gelegentlich seiner Untersuchungen über quaternäre Ammoniumverbindungen der Alkaloide die Beobachtung, daß durch Addition von Halogonalkylen an am Stickstoff substituiertes Coniin, wenn die fünf mit dem Stickstoff verbundenen Radikale von einander verschieden sind, stets je zwei durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und Krystallform unterschiedene Verbindungen entstehen. Die Versuche wurden am N-Benzylconiin, N-Isoamylconiin, N-Äthylconiin und Coniin-N-Essigsäuremethylester ausgeführt. Eine pharmakologische Prüfung dieser isomeren Coniniumjodide hatte ein besonderes Interesse, weil so ermittelt werden konnte, ob die physiologische Wirkung dieser Verbindungen von der verschiedenen Lagerung im Raume hinsichtlich der zwei Gruppierungen an den manifest gewordenen potentiellen Valenzen des Stickstoffs abhängig ist. Die bisher bekannt gewordenen Beziehungen zwischen „Stereo"-Isomerie und verschiedenem physiologischen Verhalten sind bedingt durch doppelte Bindung (Maleinsäure-Fumarsäure; Citral a und Citral b; α- und β-Cyclogeraniumsäure[2]) oder durch asymmetrischen Kohlenstoff bei einigen Alkaloiden, wie Cocain, Atropin, den Derivaten des N-Methylvinyl-diacetonalkamin[3]), während die grundlegen-

1) Arch d. Pharmacie. Bd CCXLII. S. 568 ff. 1904. Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXVII. S 3627. 1904. und Bd. XXXVIII. S. 595. 1905.

2) H. Hildebrandt, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. XLV. u. XLVI. 1901 u. 1902.

3) C. Harries, Ber. d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXIX. S. 2730. 1896.

Digitized by Google

den Beobachtungen durch die Untersuchungen von Pasteur und E. Fischer über racemische Verbindungen gegeben waren.

Die bisher dargestellten optisch aktiven Formen von Verbindungen mit einem an fünf verschiedene Radikale gebundenen Stickstoff-Atom sind pharmakologisch nicht geprüft worden, so das Insobutylpropylaethylmethylammoniumchlorid [1]), α-Benzyl-phenylallylmethylammoniumjodid [2]), Phenylbenzylmethylaethylammoniumjodid [3]).

Von den von M. Scholtz dargestellten isomeren Coniniumjodiden lagen mir folgende vor.

1. Aethylbenzyl-coniniumjodide (Sp. 180° bezw. 208°; Mol. Gew. 373). $C_8H_{16}:N\begin{cases}C_2H_5\\C_7H_7\\J\end{cases}$

Ich stellte wässrige Lösungen her, welche je 0,373 in 100 ccm Wasser enthielten.

A. Versuche an Fröschen [4]).

6. November 1904 12 h 40 m Injektion von je 0,5 ccm in den Kehllymphsack mittelgroßer Eskulenten.

Base „α" (Sp. 180)		Base „β" (Sp. 208°)
Ohne Wirkung	1 h 20 m	Bleibt auf dem Rücken liegen.
= =	3 h — m	Nahezu normal.
= =	4 h — m	Erholt.

Tags darauf werden die Tiere vertauscht und ihnen die nämlichen Mengen injiciert; Resultat wiederum zugunsten Base „α".

8. November 1904 Nachm. 12 h 10 m Injektion von 0,6 ccm bei neuen Tieren.

Ohne Wirkung	1 h — m	Völlige Bewegungslosigkeit.
= =	2 h 45 m	Nur mühsam aus der Rückenlage sich umdrehend.
= =	5 h 30 m	Erholt.

9. November 1904 Vorm. 11 h 30 m Injektion von 0,7 ccm.

Erträgt Rückenlage, macht aber Versuche sich umzudrehen.	12 h	Vollständig bewegungslos.
do.	1 h	do.
Dreht sich prompt um	3 h 30 m	=
= = = =	7 h	=
Normales Verhalten: Tags darauf.		Normales Verhalten.

1) Le Bel, Compt. rend. 112, 725. Berl. Ber. 33, 1003. 1900.
2) Pope und Peachy, Journ. chem. Soc. 15. 192. 1899.
3) Jones, Proc. chem. Soc. 20. 6. 1904.
4) Zu den Versuchen dienten Frösche von 55 bis 60 g.

Digitized by Google

In zwei weiteren Versuchen wird festgestellt, daß bei Base „β" bereits 0,4 ccm alle Bewegungen aufhebt, 0,3 aber ohne Wirkung ist. Aus den Versuchen ergibt sich, daß die höher schmelzende Base eine fast doppelt so starke Wirkung hat als die niedrig schmelzende Isomere [1]). Die eben lähmende Dosis beträgt bei „α" 2,6 mg, bei „β" 1,5 mg.

B. Versuche an Kaninchen.

Am 16. Dezember 1904 Vorm. 10 h erhalten zwei Kaninchen vom gleichen Wurfe (à 1600 g) je 25 ccm der Lösungen der Basen gleich je 9,3 cg mittels der Schlundsonde in den Magen. Nach wenigen Minuten zeigen beide Tiere deutliches Nachschleppen der Hinterbeine beim Versuch zu springen, und zwar dasjenige in stärkerem Maße, welches Base „β" erhielt, kurz Tier „b". In den nächsten Tagen nimmt bei beiden Tieren die Lähmung deutlich zu; ihre Bewegungen sind ungeschickt. Am dritten Tage nach der Eingabe ist Tier b unfähig, seine Hinterbeine zu gebrauchen, liegt zusammengekauert da mit ausgestreckten Hinterbeinen und atmet verlangsamt. Tier a springt auf Reiz herum, wiewohl es der Hinterbeine keineswegs völlig mächtig ist. Am vierten Tage geht Tier b unter mühsamer Atmung ein. Bei Tier a macht die Lähmung Fortschritte; aber erst am 9. Tage nach der Vergiftung erfolgt der Tod.

Weiße Mäuse sind äußerst empfindlich gegen die Basen; bereits 0,3 mg waren bei Tieren von 10 g in ca. 15 Min. tödlich. Eine subakute Wirkung in der beim Kaninchen geschilderten Weise kam hier nicht zur Beobachtung.

Durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. M. Scholtz war ich in der Lage, eine vergleichende Untersuchung mit N-Äthyl-Coniin auszuführen, dem Ausgangsprodukte für die untersuchten Ammoniumbasen. Ich stellte unter Zusatz von HCl eine neutrale wässrige Lösung dar, welche 0,155 g in 50 ccm enthielt, entsprechend dem Molekulargewicht 155. Allein selbst die Dosis von 2 ccm dieser Lösung = 6 mg war noch ohne jede Wirkung am Frosche. Völlige Lähmung erzeugte erst eine Dosis von 15 mg; es entspricht dies also dem Verhalten von Coniin selbst und erinnert an das analoge Verhalten des N-Äthyl-Piperidin, welches dem Coniin ähnliche Wirkung zeigt. Für das von mir untersuchte Thymotin-Piperidid [2]) konnte ich zeigen, daß die Einführung eines Methyls in die α-Stellung zum Stickstoff eine Verminderung der Giftwirkung bedingt. Das Verhalten des N-Äthyl-

1) Wie M. Scholtz (l. c.) festgestellt hat, ist die höher schmelzende β-Verbindung als die beständigere Modifikation aufzufassen.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XLIII. S. 283. 1904.

Digitized by Google

Coniin zeigt, daß die Einführung der Isopropyl-Gruppe in die α-Stellung zum Stickstoff des N-Äthylpiperidins jedenfalls die Giftigkeit nicht steigert.

Ein Kaninchen (1200 g), dem ich 0,15 g N-Äthyl-Coniin in Lösung eingab, zeigte nicht die geringste Wirkung.

Auf Grund der obigen Versuche ergibt sich, daß durch die Überführung des N-Äthyl-Coniins in die quaternäre Ammoniumbase die Giftwirkung um das 7- bezw. 12-fache gesteigert wird.

Hat man genügend große Dosen beim Frosche gegeben, so findet man bei der elektrischen Reizung der Nervenstämme völlige Unerregbarkeit, und zwar nicht nur bei den Ammoniumbasen, sondern auch beim N-Äthyl-Coniin selbst.

2. Isoamyl-benzyl-coniniumjodide (Sp. 170 bezw. 185°; Mol. Gew. 415; $C_8H_{16}:N\begin{cases}C_5H_{11}\\C_7H_7\\J\end{cases}$).

Zu den Versuchen dienten Lösungen, welche den Äthylderivaten entsprechende molekulare Mengen der Verbindungen, d. h. 0,415 Proz. enthielten. Ich fand, daß auch hier Unterschiede in der Intensität der physiologischen Wirkung bestehen und zwar wiederum zu gunsten der niedriger schmelzenden Base; immerhin waren diese nicht so beträchtlich wie im Falle der Äthylderivate. Der Unterschied beträgt nur etwa 20 Proz. 0,6 ccm der Lösung der niedrig schmelzenden Base entspricht in der Intensität der Wirkung etwa 0,5 ccm der höher schmelzenden Base. Vergleicht man aber die niedrig schmelzenden Basen beider (Äthyl- und Isoamyl-) Reihen unter sich, so findet man, daß mit dem höheren Molekül die Intensität der Wirkung um ca. 15 Proz. (0,7 : 0,6 ccm) steigt; umgekehrt nimmt sie im Falle der hochschmelzenden Basen mit dem höheren Molekül um etwa ebensoviel ab (0,4 : 0,5 ccm). Vgl. Tabelle am Schluß.

3. Äthyl-Allyl-Coniniumjodide (Sp. 175 bezw. 191; Mol. Gew. 323).

Hier betrugen die eben Lähmung erzeugenden Dosen 3,1 mg für das niedrigschmelzende, 2,7 mg für das hochschmelzende Derivat. Der Ersatz von Benzyl durch Allyl hat demnach in jedem Falle die Giftigkeit herabgesetzt.

4. Propyl-benzyl-coniniumjodide (Sp. 159 bezw. 197; Mol. Gew. 387).

Die eben Lähmung erzeugenden Dosen betragen 4,6 bezw. 3,8 mg.

Digitized by Google

Der Ersatz des Äthyl durch Propyl hat also in beiden Fällen die Giftigkeit vermindert.

5. Butyl-benzyl-coniniumjodide (Sp. 169 bezw. 188; Mol. Gew. 401.)

Hier erreichen die wirksamen Dosen die Höhe von 7,2 bezw. 6,4 mg.

Eine Betrachtung der homologen Reihen ergibt, daß in beiden Fällen mit steigendem Atomgewichte eine Verminderung der Giftwirkung einhergeht. Ein besonderes Verhalten zeigen die Isoamyl-Derivate, indem hier die eben wirksamen Dosen nahezu den bei den niedrigsten Gliedern ermittelten gleichkommen.

Die Intensität der Wirkung bei diesen Ammoniumbasen hängt also ab von dem Bau und der räumlichen Gruppierung der an den tertiären Stickstoff angelagerten Radikale.

Schon Fr. Loos[1]), welcher unter Buchheims Leitung die Ammoniumbasen verschiedener Alkaloide auf ihre curareartige Wirkung untersuchte, gibt an, daß Äthyl-Strychninsulfat schwächer wirkt als die Methyl-Verbindung; hingegen wirkte Amyl-Veratrin stärker als Methyl-Veratrin, Amyl-Cinchonin schwächer als Methyl-Cinchonin, Äthyl-Nikotinsulfat schwächer als die Methyl-Verbindung. Methyl-Nikotinsulfat hatte eine schwächere Wirkung als Methyl-Cinchoninsulfat.

Auch diese Ergebnisse zeigen, daß die Intensität der Wirkung bei den Ammoniumbasen abhängt nicht bloß von der Constitution des zugrunde liegenden Alkaloides, sondern auch von der Constitution der an den tertiären N herantretenden Atomkomplexe.

Ähnliche Beobachtungen machte ich an einigen mir von Prof. M. Scholtz überlassenen neuen Ammoniumverbindungen verschiedener Alkaloide.

1. Strychninbrombenzylat: $C_{21}H_{22}N_2O_2C_6H_5CH_2Br$ (Mol. Gew. 505).

Schon 6 Decimilligramm bewirken bei mittelgroßen Fröschen anhaltende völlige Lähmung; die Nervenstämme reagieren auch auf starke elektrische Ströme nicht mehr, während das Herz noch kräftig schlägt. Gleichwohl kann auch dann noch völlige Erholung eintreten; in diesem Falle folgte der Lähmung regelmäßig ein Sta-

1) F. Loos, Über die pharmakologische Gruppe des Curarins. Inaug.-Diss. Gießen 1870 (Brühlsche Universitäts-Druckerei).

Digitized by Google

dium der Übererregbarkeit, häufig in der Art der Strychninwirkung. Kleine noch nicht zur Lähmung führende Dosen hatten ausschließlich diese Wirkung. Die Intensität der Wirkung ist verglichen mit der des Strychnins stärker, namentlich unter Berücksichtigung des erheblich größeren Moleküls der Ammoniumbase (505 : 334).

Ein ganz anderes Bild der Wirkung entwickelte sich bei folgenden beiden Strychninderivaten.

2. Strychninjodessigsäuremethylester
$C_{21}H_{22}N_2O_2 . JCH_2CO_2CH_3$ (Mol. 534)

und 3. Brucinbrombenzylat
$C_{23}H_{26}N_2O_4 . C_6H_5CH_2Br$ (Mol. 565).

Dosen von 1,5 mg dieser Basen erzeugten völlige Lähmung; eine Steigerung der Erregbarkeit war weder im Falle des Verschwindens der Lähmung zu beobachten, noch durch kleinere Dosen zu erzeugen. Die Anlagerung des Jodessigsäuremethylesters an den tertiären Stickstoff des Strychnins hat also in quantitativer wie in qualitativer Hinsicht einen anderen Effekt als die Anlagerung von Brombenzylat. Dieses wiederum verhält sich im Falle des Brucins keineswegs analog wie beim Strychnin in physiologischer Hinsicht.

Ein Kaninchen (1500 g) zeigte nach innerlicher Eingabe von 0,1 g Strychninjodessigsäuremethylester keinerlei Wirkung. Eine dem Verhalten des Strychninbrombenzylat analoge Beobachtung hat übrigens bereits Schroff[1]) mitgeteilt. Ein Frosch zeigte nach Injektion von 4 mg Methylstrychninnitrat zunächst Lähmungserscheinungen, am dritten Tage aber hatten sich deutliche Symptome von Strychnin-Vergiftung ausgebildet, so daß das Tier am fünften Tage unter charakteristischen Streckkrämpfen zugrunde ging; er machte die Annahme, daß die Ammoniumbase bei längerem Verweilen im Körper unter gewissen Umständen in Strychnin sich umwandelt. J. Faure[2]) hingegen bemerkt ausdrücklich, daß bei keinem seiner Versuche mit Methylstrychnin vor Eintritt der Lähmung strychninartige Krämpfe oder selbst nur geringe Zuckungen an den Muskeln zu beobachten waren. Er nimmt vielmehr an, daß letztere durch Verunreinigung des Produktes

1) Wochenbl. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 1866. S. 160.

2) J. Faure, Pharmakologische Studien über schwefelsaures Methylstrychnin. Inaug.-Dissert. Dorpat 1880.

Digitized by Google

mit geringen Mengen Strychnin hervorgerufen werden, wie auch Buchheim und Loos die von ihnen beobachteten Krämpfe bei Äthylstrychnin und Äthylbrucin auf eine solche Verunreinigung zurückführten. Diese Ansicht glaubte Faure noch durch besondere Versuche stützen zu können, in denen er zeigte, daß bei gleichzeitiger Zufuhr von Strychnin und Methylstrychnin zeitweilig die Symptome der Strychninvergiftung schwinden und an ihre Stelle vollständige Paralyse tritt. Die Strychninwirkung überdauert die des Methylstrychnins und nach je 24 Stunden bilden sich wieder vollständige Strychninkrämpfe aus. Indes beobachtete Faure selbst in seinem Versuche „V" nach einer Dosis von 0,25 mg Methylstrychninsulfat „etwas erhöhte Reflexerregbarkeit beim Anblasen".

4. Cinchonin-Jodessigsäuremethylester:
$C_{19}H_{22}N_2O . JCH_2COCH_3$ (Mol. 499).

Völlige Lähmung bewirkten 3 mg, während Loos für Methyl- und Amyl-Cinchonin 2,5, bezw. 5 mg angibt (l. c. S. 72).

5. Atropin-Brombenzylat:
$C_{17}H_{28}NO_3 . C_6H_5 . CH_2Br$ (Mol. 465).

0,6 mg erzeugten totale Lähmung beim Frosche, von der völlige Erholung eintritt. Die wässrige Lösung ins Auge eines Kaninchens geträufelt, hatte deutliche mydriatische Wirkung zur Folge. 0,3 g wurden einem kleinen Hunde unter die Rückenhaut gespritzt; nach 15 Minuten unsicherer Gang, wohl bedingt durch Störung der Akkommodation — wie bei Atropinvergiftung — Herztätigkeit kaum gesteigert. Das sonst lebhafte Tier sitzt still zusammengekauert in einer Ecke und jammert. Nach 3 Stunden Erholung.

6. Tropinjodbenzylat
$C_8H_{15}NO . C_6H_5CH_2J$ (Mol. 359)

und 7. Tropin-Jodessigsäuremethylester
$C_8H_{15}NO . JCH_2CO_2CH_3$ (Mol. 341).

6 cg des Jodbenzylates erzeugten völlige Lähmung; von dem Jodessigsäurederivate war etwa die doppelte Menge, nämlich 0,1 g, erforderlich, trotz des etwas kleineren Moleküls. Es zeigt sich also auch im Falle des Tropin der verschiedene Einfluß der Qualität des Alkyls, wie ich bereits im Falle des Strychnins betonte. Dagegen scheint die Art des Halogens, welches die fünfte Valenz des Stickstoffs besetzt, ohne Einfluß auf die Intensität der physiologischen Wirkung zu sein.

Digitized by Google

Von den Tropin-Ammoniumbasen sind verhältnismäßig hohe Dosen erforderlich, um die völlige Lähmung hervorzurufen; es dürfte dies damit zusammenhängen, daß Tropin selbst ein physiologisch wenig wirksamer Körper ist, im Vergleich zum Tropasäureester, dem Atropin.

8. Nicotindijodbenzylat: $C_{10}H_{14}N_2.(C_6H_5CH_2J)_2$ (Mol. 471).

Hier waren 3 ctg erforderlich, um beim Frosche völlige Lähmung herbeizuführen; kleinere Dosen erzeugten keine Lähmung, aber auch nicht die für Nicotin charakteristischen Wirkungen. Auf die geringe Giftigkeit von Ammoniumverbindungen des Nicotins hat bereits Loos hingewiesen, welcher das Methyl- und Äthylsulfat- und Jodat des Nicotin prüfte und fand, daß die Dosen, welche die Reflextätigkeit vollkommen zum Verschwinden bringen, 0,1 bis 0,2 g betragen. Diese Dosen sind erheblich größer als die bei dem von mir untersuchten Nicotinderivate gefundenen. Nun hat Loos das von ihm benutzte Methylderivat nach dem Verfahren von Stahlschmidt[1]) dargestellt, indem er Jodmethyl auf Nicotin einwirken ließ; es ist jedoch nicht angegeben, in welchen Mengenverhältnissen die Einwirkung statt fand. Heute wissen wir, daß das Nicotin zwei tertiäre Stickstoffatome enthält, von denen das eine einem Pyridinringe, das andere einem Pyrrolidinringe angehört, so daß Nicotin sowohl mit einem wie mit zwei Halogenalkylen sich vereinigen kann. Nach den Untersuchungen von Pictet und Genequand[2]) tritt bei der Einwirkung eines Moleküls Halogenalkyl auf, freies Nicotin zuerst das dem Pyrrolidinring des Nicotin zugehörige Stickstoffatom in Reaktion. Die Heftigkeit, mit der die Reaktion in den Versuchen von Loos eintrat, als er Methyljodid auf Nicotin einwirken ließ, läßt darauf schließen, daß er molekulare Mengen anwandte. Es sind daher wohl die von Loos seiner Zeit untersuchten Verbindungen solche, in denen das Halogenalkyl am N des Pyrrolidinringes sich befindet. Die Versuche mit Nicotindijodbenzylat zeigen nun, daß es auch in physiologischer Hinsicht einen Unterschied bedingt, je nachdem nur der Pyrrolidinstickstoff oder auch der Pyridinstickstoff im Nicotin fünfwertig geworden ist, und zwar scheinen hier die Verhältnisse so zu liegen, daß die Fünfwertigkeit des Pyrrolidin-N die Giftigkeit des Nicotin an sich herabsetzt, während die Fünfwertig-

1) Poggendorfs Annalen. Bd. XC. S. 222. 1854.
2) Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. 30. S. 2117. 1897.

Digitized by Google

keit des Pyridin-N einen entgegengesetzten Einfluß hat, indem der sehr reaktionsfähige tertiäre N des Pyrrolidinringes intakt bleibt. Die Folge könnte in der Tat dann nur die sein, daß beim Übergange beider tertiären N-Atome in den fünfwertigen Zustand eine mittelstarke Wirkung resultiert, was in der Tat der Fall ist.

In folgender Tabelle habe ich unter Benutzung einiger schon von Loos gewonnener Resultate die untersuchten Verbindungen nach der Intensität ihrer lähmenden Wirkung geordnet.

	Angewandte Substanz[1]	Völlige Lähmung
	1. Curarin	0,000008 g
	2. Curare	0,00008 "
	3. Methylstrychninsulfat	0,0008 "
†	4. Strychninbrombenzylat	0,0006 "
†	5. Atropinbrommethylat	0,0006 "
	6. Atropinbrombenzylat	0,001 "
†	7. Strychninjodessigsäuremethylester	0,0015 "
†	8. Brucinbrombenzylat	0,0015 "
†	9. Äthylbenzylconiniumjodid (208°)	0,0015 "
†	10. Isoamylconiniumjodid (185°)	0,002 "
	11. Äthylstrychninsulfat	0,0025 "
	12. Äthylbrucinsulfat	0,0025 "
	13. Brucinjodmethylat	0,0025 "
	14. Methylcinchoninsulfat	0,0025 "
†	15. Isoamylconiniumjodid (170°)	0,0025 "
†	16. Äthylbenzylconiniumjodid (180°)	0,0026 "
†	17. Äthyl-Allylconiniumjodid (191°)	0,0027 "
†	18. Äthyl-Allylconiniumjodid (175°)	0,0031 "
†	19. Cinchoninjodessigsäuremethylester	0,003 "
†	20. Propylbenzylconiniumjodid (197°)	0,0038 "
†	21. Propylbenzylconiniumjodid (159°)	0,0046 "
	22. Amylcinchoninjodid	0,005 "
†	23. Butylbenzylconiniumjodid (188°)	0,0064 "
†	24. Butylbenzylconiniumjodid (169°)	0,0072 "
†	25. Nicotindijodbenzylat	0,03 "
†	26. Tropinjodbenzylat	0,06 "
	27. Methylnicotinsulfat	0,1 "
†	28. Tropinjodessigsäuremethylester	0,1 "
	29. Äthylnicotinjodid	0,15 "
	30. Äthylnicotinsulfat	0,2 (weniger)

Diese Übersicht zeigt, daß neben der Constitution des Moleküls die räumliche Lagerung und der Bau der an den tertiären N gebundenen Radikale bestimmend sind für die Intensität der curareartigen

1) Die mit † bezeichneten Verbindungen sind von mir untersucht.

Digitized by Google

Wirkung. Auch beim Nicotindijodbenzylat habe ich eine solche feststellen können, während sie nach Brown und Fraser dem Methylnicotin fehlt. J. Pohl[1]) vermißte sie auch bei den quaternären Papaverinderivaten.

Analoge Beobachtungen machten Santesson und Koraen[2]), welche die Curarewirkung einiger einfachen Basen untersuchten, wie Trimethylaminchlorid, Tetramethylammoniumchlorid, Methylpyridinchlorid, Dimethylthallinchlorid; sie fanden „eine ziemlich ununterbrochene Reihe von dem kaum nachweisbar curarewirkenden Trimethylamin bis zu dem intensiv nervenlähmenden Tetramethylammoniumchlorid, das an Wirkungsintensität den schwächer wirkenden Curaresorten kaum nachsteht". Daß dabei die Fünfwertigkeit des N als solche nicht in Betracht kommt, zeigt ein Vergleich des salzsauren Salzes des Trimethylamin mit dem Tetramethylammoniumchlorid. Das Maßgebende ist, daß eine quaternäre Verbindung vorliegt, d. h. daß vier Valenzen des N an Kohlenstoff gebunden sind. Daß die Art der Alkoholradikale von Bedeutung ist, sehen wir, wenn wir die vier Methylgruppen gegen ebenso viele Äthylgruppen austauschen: das Tetraäthylammoniumchlorid ist nach den Untersuchungen von Santerson und Koraen[3]) ein nicht besonders giftiger Körper. Auch im Obigen wurde auf den verschiedenen Einfluß von Methyl und Äthyl hingewiesen. R. Boehm[4]) hat die interessante Beobachtung gemacht, daß die beiden quaternären Basen Cholin und Cholin-Muskarin sich in Bezug auf die Intensität der Nervenendwirkung wie 1:500 verhalten. Nach E. Schmidt[5]) verdankt das Muskarin nur dem Vorhandensein der Aldehydgruppe: $-CH_2-COH$ bezüglich $-CH_2-CH(OH)_2$ seine stark toxischen Eigenschaften[6]), während bei dem Neurin der Gedanke naheliegt, daß die Giftwirkung dieses Körpers an das Vorhandensein der doppelten Bindung in der Vinylgruppe $-CH=CH_2$ geknüpft ist. In der Tat konnte H. Meyer bei dem Acetenyl-Trimethyl-

1) Arch. internat. de Pharmacodyn. Vol. XIII. S. 482. 1904.

2) Skandinavisches Arch. f. Physiologie. Bd. X. S. 201 ff. 1900.

3) l. c. S. 232.

4) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. XIX. 1885.

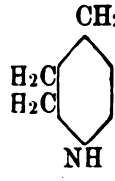
5) Arch. d. Pharmacie. Bd. CCXLII. H. 9. S. 105. 1904.

6) Hierbei ist indes zu bemerken, daß Schmiedeberg u. Harnack sehr giftige, muskarinartig wirkende Ammoniumbasen dargestellt haben, welche keine Aldehydgruppe enthalten, so das Isoamyltrimethylammoniumchlorid und das entspr. Valeryl-Derivat (Arch. f. exp. Pharm. Bd. VI. S. 110).

Digitized by Google

aminhydroxyd, wo eine dreifache Bindung besteht, eine noch stärkere Giftwirkung nachweisen. Weitere Untersuchungen lehrten dann, daß im Falle des Neurin und Isomuskarin mit der Verlängerung der mit dem Trimethylaminkern in Verbindung stehenden Seitenkette am Kohlenstoffkern eine Abschwächung der Giftwirkung eintrat; hingegen hatte die indirekte Verlängerung der Seitenkette des Cholins durch die Bildung einer Äthoxylgruppe eine bedeutende Steigerung der toxischen Wirkung zur Folge.

Nach Abschluß dieser Untersuchungen erhielt ich von Herrn Prof. M. Scholtz[1]) noch drei paar Stereoisomere, Derivate des



Conhydrins (Oxyconiin)

1. Äthyl-Benzyl-Conhydriniumjodide (Sp. 161/163° bezw. 184, Mol. Gew. 389). Als eben Lähmung erzeugend erwiesen sich 1,0 bezw. 0,9 ccm der Lösungen (0,389 : 100) oder 3,9 bezw. 3,5 mg. Der Unterschied zu Gunsten der niedrig schmelzenden Isomere ist hier bei weitem nicht so beträchtlich, als im Falle der Coniinderivate.

2. Propyl-Benzyl-Conhydriniumjodide (Sp. 161/162° bezw. 180, Mol. Gew. 403). Hier ergab sich auffallenderweise für das höher schmelzende Derivat eine geringere Giftigkeit, indem hier erst 1,2 ccm der Lösung (0,403:100) deutliche Lähmung erzeugte, während von dem niedrig schmelzenden bereits 1,0 ausreichten. In Milligramm ausgedrückt, ergibt sich 4,8 bezw. 4,0 mg.

3. Isoamyl-Benzyl-Conhydriniumjodide (Sp. 165° bezw. 185, Mol. Gew. 431). Hier ergaben sich als eben Lähmung erzeugend 1,2 bezw. 1,0 ccm der Lösungen (0,431:100), oder 5,17 bezw. 4,31 mg. Der Unterschied in der Giftigkeit ist unverkennbar.

Das bemerkenswerte Ergebnis dieser Versuche ist also der eigenartige Einfluß, den die Hydroxylgruppe in der Propylseitenkette des Coniins äußert. Bekannt ist bereits, daß sie die Giftigkeit des Coniins vermindert. Auch bei den Alkyljodiden setzt sie fast durchweg die Giftigkeit herab, und zwar am

1) Scholtz und Pawlicki, Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXVIII. Heft 6. S. 1289. 1905.

Digitized by Google

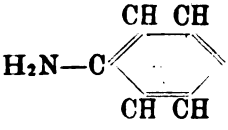
nächsten Morgen wird das Tier tot gefunden, im Magen finden sich stärksten bei den Isoamylderivaten. Nur im Falle des niedrig schmelzenden Propylderivates ist dies nicht der Fall; vielmehr ist hier die Giftigkeit die gleiche wie bei der entsprechenden Äthylverbindung, und übertrifft dementsprechend noch das oben besprochene Propylbenzylconiniumjodid. Die Herabsetzung der Giftigkeit durch den Eintritt von Hydroxyl ist bei den hochschmelzenden Derivaten eine intensivere, so daß die für die Isomeren ermittelten Schwellenwerte einander näher rücken.

II. Über das pharmakologische Verhalten einiger Condensationsprodukte von p-Aminoacetophenon mit Aldehyden.[1]

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt.

Im Folgenden sei über das Verhalten einiger von M. Scholtz und L. Huber[2] dargestellter und mir zur Untersuchung übergebenen Condensationsprodukte von p-Aminoacetophenon:



mit Aldehyden berichtet.

Schon früher hat M. Scholtz[3] ein Condensationsprodukt aus Zimmtaldehyd und Acetophenon beschrieben; in diesem Körper kommt, wie ich feststellte, die hypnotische Wirkung des Acetophenon nicht mehr zum Ausdruck. Es erinnert diese Beobachtung an die von anderer Seite festgestellte Tatsache[4], daß das Derivat $C_6H_5CO.CH_2.CHOH.CCl_3$ (Chloralacetophenon) unwirksam ist.

Bevor die Wirkungsweise der neuen Condensationsprodukte aus p-Amidoacetophenon untersucht wurde, mußte die physiologische Wirkung des p-Aminoacetophenon selber festgestellt werden. 1,0 g war bei einem mittelgroßen Kaninchen (1500 g) ohne jede Wirkung; die Gabe von 2 g bewirkte im Verlaufe von 20 Minuten

1) Diese Untersuchung wurde im Pharmacologischen Institut zu Bonn ausgeführt.

2) Berichte der Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXVII. Heft 2. 1904.

3) l. c. Bd. XXVIII. S. 1730. 1895.

4) S. Fraenkel, Arzneimittel-Synthese.

Digitized by Google

geringere Lebhaftigkeit, allmählich stellte sich Betäubung ein, die aber von heftigem Muskelzucken begleitet wurde. Die Betäubung war auch in den nächstfolgenden Stunden keine vollständige. Am circumscripte Blutungen, ebenso, aber mehr diffuse Blutungen und Reizerscheinungen im Dünndarm.

Die bei der Condensation von p-Amidoacetophenon mit Aldehyden entstehenden Körper zerfallen nach ihrer Zusammensetzung in zwei Gruppen, nämlich solche Körper, die aus 1 Mol. Amidoacetophenon und 2 Mol. Aldehyd entstanden sind, und zweitens in solche, die aus 1 Mol. Amidoacetophenon und nur 1 Mol. Aldehyd entstanden sind.

Das p-Aminoacetophenon besitzt nämlich zwei, Aldehyden gegenüber reaktionsfähige Gruppen, die Amino-Gruppe und die dem Carbonyl benachbarte Methyl-Gruppe. In dieser Weise reagieren die meisten aromatischen Aldehyde mit p-Aminoacetophenon in alkoholischer Lösung nach Zufügung von alkoholischer Kalilösung:

$$2\,C_6H_5.CHO + H_2N.C_6H_4.CO.CH_3 = C_6H_5.CH:N.C_6H_4.CO.CH:CH.C_6H_5 + 2\,H_2O.$$

Diesen Verlauf der Reaktion beobachteten die Autoren beim Benzaldehyd, Toluylaldehyd, Cuminol, Zimmtaldehyd, Anisaldehyd, Piperonal, m- und p-Nitrobenzaldehyd.

Hingegen entstanden bei der Condensation der je eine Phenolhydroxyl-Gruppe enthaltenden Aldehyde: Salicylaldehyd, p-Oxybenzaldehyd und Vanillin-Produkte aus je einem Molekül Aldehyd und Aminoacetophenon z. B.:

$$HO.C_6H_4.CH:N.C_6H_4.CO.CH_3.$$

Die der ersten Gruppe zugehörigen Condensationsprodukte erwiesen sich als physiologisch unwirksam; 0,2 g in Ol. oliv. gelöst einer weißen jungen Ratte subkutan injiciert zeigte keine Wirkung, Der Harn von Kaninchen, die Gaben von 2 g dieser Körper innerlich erhielten, zeigte in einigen Fällen eine den ursprünglichen Produkten entsprechende Färbung; die Substanzen scheinen im Organismus wenig angegriffen zu werden.

Eine Besonderheit kam bei dem aus 2 Mol. Piperonal und 1 Mol. Amidoacetophenon entstandenen Produkte zur Beobachtung:

$$CH_2 < {}^{0}_{0} > C_6H_3.CH:N.C_6H_4.CO.CH:CH.C_6H_3 < {}^{0}_{0} > CH_2.$$

Hier trat ebensowenig wie bei den eben besprochenen Körpern derselben Gruppe beim Kaninchen ein Betäubungszustand ein, wohl

Digitized by Google

aber entwickelte sich ein Tage lang anhaltender Lähmungszustand der hinteren Extremitäten. Eine ähnliche Wirkung zeigte das aus nur 1 Mol. Piperonal und p-Aminoacetophenon entstandene Condensationsprodukt:

$$CH_2 < \begin{matrix} O \\ O \end{matrix} > C_6H_3 . CH : N . C_6H_4 . CO . CH_3,$$

während bei dem Isomeren [1])

$$H_2N . C_6H_4 . CO . CH : CH . C_6H_3 < \begin{matrix} O \\ O \end{matrix} > CH_2$$

wiederum die hypnotische Wirkung des Aminoacetophenon zum Ausdruck kommt.

Das abweichende Verhalten des Piperonals in seiner Verbindung mit p-Aminoacetophenon gegenüber den anderen Aldehyden ist um so auffallender, als es nach neueren, in R. Koberts Laboratorium von H. Kleist [2]) angestellten Versuchen beim Warmblüter selbst in großen Dosen unwirksam ist; es geht, wie schon A. Hefftter gefunden hat, in die Piperonylsäure über. Hingegen bewirkt Piperonal nach Versuchen von H. Kleist bei Fröschen Lähmungen der Extremitäten, die central bedingt sind. Da im Harne der Frösche ebenfalls Piperonylsäure gefunden wurde, so möchte ich diese Verschiedenheit im Verhalten des Kaltblüters darauf zurückführen, daß es hier weniger leicht zur Säure oxydiert wird wie im Warmblüter-Organismus. [3])

Das Auftreten der lähmenden Wirkung der Condensationsprodukte aus Piperonal und Amidoacetophenon beim Kaninchen dürfte darauf beruhen, daß die Aldehydgruppe des Piperonals durch den Eingriff in die Amidogruppe mit einem physiologisch wirksamen Atomkomplexe in Reaktion getreten ist, während im Falle des Freibleibens der Amidogruppe — vgl. das Verhalten des isomeren Condensationsproduktes aus je einem Molekül — die specifische Wirkung des Amidoacetophenons zum Ausdruck kommt.

Die Gruppe II umfassenden Condensationsprodukte aus Salicylaldehyd, Vanillin, p-Oxybenzaldehyd äußern im Organismus des Warmblüters eine dem p-Aminoacetophenon analoge

---

1) Es wurde nach den Angaben von Scholtz und Huber erhalten durch Auflösen der ersteren Verbindung in starker Essigsäure, wobei 1 Mol. Aldehyd abgespalten wird.

2) Bericht von Schimmel & Co. April 1903. S. 138ff.

3) Ich konnte in der Tat feststellen, daß von Piperonylsäure erheblich größere Mengen erforderlich sind, um beim Frosche Lähmung zu erzeugen, als von Piperonal.

Digitized by Google

Wirkung; sie sind wesentlich differenter als die der Gruppe I zugehörigen Condensationsprodukte. Diese zeigen in Mengen von 0,2 g jungen Ratten eingespritzt keinerlei Wirkung; jene erzeugen tiefe Betäubung, in der die Tiere zugrunde gehen. Beim Kaninchen war auch nach Eingabe von je 2 g die betäubende Wirkung keine vollkommene. Im Harne der Tiere konnten gepaarte Glykuronsäuren nachgewiesen werden. Dieses Verhalten ist im Falle der Condensationsprodukte aus p-Oxybenzaldehyd und Vanillin, wo die Hydroxyl-Gruppe in der p- bezw. mo-Stellung zur Aldehyd-Gruppe sich befindet, nicht auffällig — auch die p-Oxybenzoesäure erfährt eine teilweise Anlagerung der Glykuronsäure —; dagegen geht Salicylsäure keine Paarung mit Glykuronsäure ein; der Amidoacetophenon-Rest aber befähigt — abweichend von der COOH-Gruppe im Falle der Salicylsäure — die in 0-Stellung befindliche Hydroxyl-Gruppe zur Paarung.

Aus den Untersuchungen läßt sich der Schluß ziehen, daß der Eingriff von Aldehyden in die Aminogruppe die Wirkung des Aminoacetophenons aufhebt, daß aber die Wirkung wieder in die Erscheinung tritt, wenn die zur Reaktion kommenden Aldehyde ein freies Hydroxyl enthalten.

III. Pharmakologische Studien in der Sulfon-Reihe.[1])

Von

Dr. med. Herm. Hildebrandt.

Baumann und Kast haben durch ihre Untersuchungen einer großen Reihe von Sulfonen gezeigt, daß die Wirkung der einzelnen Disulfone durch die Anzahl der in ihnen enthaltenen Äthylgruppen bedingt ist.

So ist Dimethylsulfondimethylmethan $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2CH_3}{SO_2CH_3}$ ohne jede Wirkung, während Diaethylsulfondiaethylmethan (Tetronal) $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$ die stärkste hypnotische Wirkung unter allen Disulfonen zeigte.

1) Diese Untersuchung wurde im Chemischen Institut zu Greifswald ausgeführt.

Digitized by Google

Keinen Unterschied hingegen bedingt es, ob die Äthylgruppen am Sulfonreste stehen wie beim Sulfonal, oder direkt am Kohlenstoffe wie beim Dimethylsulfondiaethylmethan $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!>\!C\!<\!\begin{matrix}SO_2CH_3\\SO_2CH_3\end{matrix}$.

Im Hinblick auf das Studium der Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung mußte es von Interesse sein zu untersuchen, wie in beiden Fällen der Ersatz der Methyl- bezw. Äthylgruppen durch andere Radikale verändernd wirkt auf das physiologische Verhalten dieser Körperklasse.

Es liegen nun für den einen Fall, nämlich in der Diaethylsulfonreihe bereits einige Beispiele vor, welche zeigen, daß der Ersatz eines Methyl am Methan-Kohlenstoffe durch gewisse Gruppen den hypnotischen Effekt aufhebt; so sind Diaethylsulfonacetessigester $(C_2H_5SO_2)_2\,C\!<\!\begin{matrix}CH_3\\CH\end{matrix}\!<\!\begin{matrix}C_2H_5\\COO_2H_5\end{matrix}$ — letzterer trotz seiner vier Äthylgruppen unwirksam.

Der von Krüger[1]) durch Einführung eines Phenyls an Stelle des Methyls am Methan-Kohlenstoffe erhaltene Körper

$$(C_2H_5SO_2)_2\,C\!<\!\begin{matrix}H\\C_6H_5\end{matrix}$$

erwies sich gleichfalls als unwirksam.

In naher Beziehung zu letzterem steht ein Sulfon, welches vor kurzem von Th. Posner[2]) beschrieben wurde, nämlich das Acetophenondisulfon oder Phenyl-Methyldiaethylsulfonmethan

$$CH_3.C(SO_2C_2H_5)_2.C_6H_5.$$

Es unterscheidet sich also vom Sulfonal durch Ersatz einer Methylgruppe durch C_6H_5. Die pharmakologische Untersuchung ergab, daß ihm keine narkotischen Eigenschaften zukommen.

Werden beide Methylgruppen durch Phenyl ersetzt, so entsteht ein Körper mit stark giftigen Eigenschaften, das in derselben Arbeit von Posner angegebene Benzophenondisulfon oder Diphenyldiaethylsulfonmethan: $C_6H_5.C(SO_2C_2H_5)_2.C_6H_5$, Schon 0,5 g führten bei einem 1 Kilo schweren Kaninchen, ohne eine akute Wirkung zu äußern, den Tod im Laufe der nächsten 24 Stunden herbei; im Dünndarme zeigten sich Blutaustritte aus den Gefäßen der Schleimhaut.

Ein besonderes Intcresse beanspruchte ein Disulfon, das von Posner, wie in einer später zu veröffentlichenden Arbeit zu be-

1) S. Fraenkel, Arzneimittelsynthese.

2) Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXIII. S. 3166.

Digitized by Google

richten sein wird, aus Methyl-n-Butylketon erhalten wurde; es ist darin der eine Methylrest durch die Gruppe $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2$ ersetzt: $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2.C<\begin{matrix}SO_2C_2H_5\\CH_3\\SO_2C_2H_5\end{matrix}$

Bereits 0,5 g erzeugte an einem Kaninchen von 1 Kilo Gewicht einen deutlichen Betäubungszustand, der nach einigen Stunden verschwand; am nächsten Tage war das Tier wieder normal.

Nach Eingabe von 1,0 g trat eine anhaltende tiefe Betäubung ein, die auch am darauffolgenden Tage noch anhielt. Aufrütteln des tief betäubten Tieres bewirkte ein kurz dauerndes Erwachen, dem bald wieder tiefer Schlaf folgte.

Ein gleich großes Tier reagierte auf 0,5 g Sulfonal ebenfalls mit tiefer Betäubung, wurde aber am Morgen des nächsten Tages tot im Käfig gefunden. Beim Hunde zeigte das Propylderivat ebenfalls hypnotische Wirkung. Ein Hund von 7 Kilo erhielt 2,5 g in Kapseln 2 Uhr 30 Min. Nachm. 3 Uhr: Verminderte Lebhaftigkeit.

3½ Uhr: Taumeln; vermag nur unsicher die Treppe abwärts zu laufen. Gegen Abend Verschwinden der Symptome; völlige Erholung am nächsten Tage.

Kontrollversuch mit Sulfonal: 2,1 g um 12 Uhr Nachm.

2 Uhr Nachm. noch keine Wirkung.

3 Uhr: Deutliches Taumeln; am späten Abend nachlassend. Es ist beachtenswert, daß die Wirkung einer äquimolekularen Menge Sulfonal später eintritt.

Ein analoges Verhalten ist in der Urethan-Reihe bekannt, wo Methylpropylcarbinolurethan $CO<\begin{matrix}NH_2\\O.CH\end{matrix}<\begin{matrix}CH_3\\C_3H_7\end{matrix}$ (Hedonal) stärker wirkt als Äthylurethan.

4,5 g des Propylderivates bewirken starkes Taumeln, aber noch keine Narkose; das Tier erholte sich vollständig. Eine schwächere Wirkung hatte das isomere Isopropylderivat:

$$\begin{matrix}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{matrix}>C-C<\begin{matrix}SO_2C_2H_5\\CH_3\\SO_2C_2H_5\end{matrix},$$

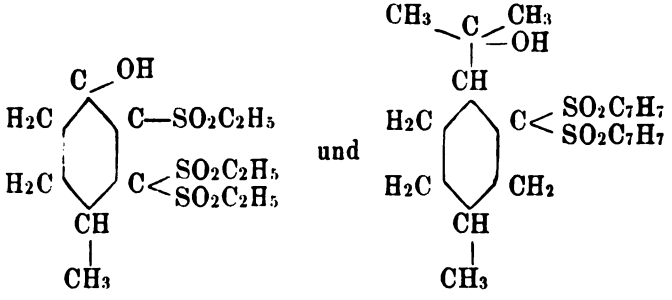
das bei den bereits erwähnten, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Posner erhalten wurde.

Mit Rücksicht auf die interessanten Versuche von H. Meyer sei hier erwähnt, daß die Propylderivate entsprechend ihrer narko-

Digitized by Google

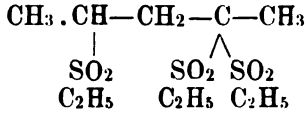
tischen Wirkung sich leichter in Öl lösen als die als physiologisch unwirksam befundenen der gleichen Reihe.

Im Anschluß hieran sei noch erwähnt ein Pulegon-Derivat und ein Menthon-Derivat aus der Sulfonreihe, die mir gleichfalls von Herrn Th. Posner[1]) übergeben wurden.

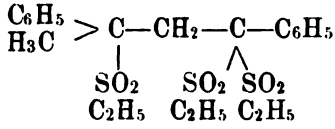


Eine narkotische Wirkung kommt diesen Substanzen nicht zu.

Eine weitere Reihe von Sulfonen, die mir derselbe Autor übergab, unterscheidet sich von den bisher untersuchten Körpern dadurch, daß nicht bloß zwei Äthylsulfongruppen an einem C-Atome stehen, wie im Sulfonal, sondern daß noch eine dritte derartige Gruppe an einem entfernteren C-Atome placiert ist. Als denjenigen Körper dieser Reihe, der in seiner Struktur am meisten dem Sulfonal ähnelt, erwähne ich das Äthylidenaceton-Trisulfon:



Dieses Sulfon zeigte keinerlei hypnotische Eigenschaft, äußerte aber auch keine besonders giftige Wirkung. Hingegen erwies sich folgender Körper als sehr different, nämlich Triäthylsulfon 1—3 diphenylbutan[1]):



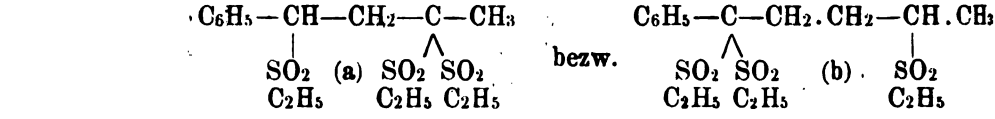
Zweifellos ist es der Eintritt der beiden Phenylreste, welche, wie im oben besprochenen Falle des Diphenyldiäthylsulfonmethan die giftige Wirkung auslösen.

---

1) Inaug.-Dissert. von Dr. M. de Majo. Greifswald 1904.

Digitized by Google

Ein einzelner Phenylrest, wie im 2.2.3 Triäthylsulfon-4-phenylbutan (a) oder Allylacetophenonsulfon (b)[1]

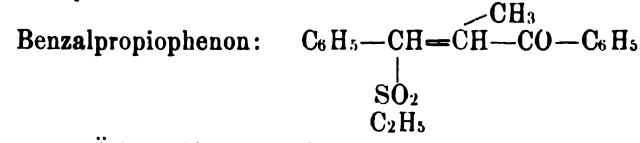


war analog den Eingangs erwähnten Sulfonalabkömmlingen mit nur einer C_6H_5-Gruppe ohne hypnotische und ohne toxische Wirkung.

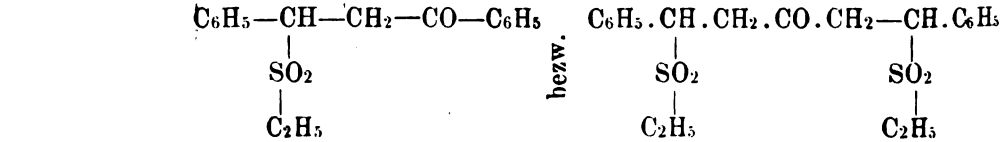
Das hier gewonnene Ergebnis erweitert eine schon von Baumann und Kast s. Z. gemachte Erfahrung, daß nämlich Disulfone, in welchen die Sulfongruppen an verschiedene Kohlenstoffatome gebunden sind, wie beim Äthylendiaethylsulfon: $\begin{matrix}CH_2SO_2C_2H_5\\ |\\ CH_2SO_2C_2H_5\end{matrix}$ unwirksam sind, dahin, daß der Eintritt einer weiteren Sulfongruppe — an ein anderes C-Atom gebunden — die Wirkung in gleicher Weise beeinträchtigt.

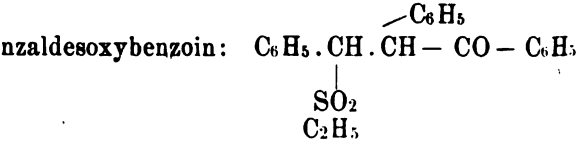
Ohne jeden Einfluß in toxischer Hinsicht war die Phenylgruppe bei einer Reihe von Sulfonen, die nur ein Alkylsulfon an einem Kohlenstoffatome tragen, sich aber außerdem von den zuletzt besprochenen Körpern dadurch unterscheiden, daß eine CO-Gruppe im Molekül enthalten ist.

Als Beispiele seien hier erwähnt:

Benzalpropiophenon: 

Ferner 2-Äthylsulfon 1.3 diphenylpropan und 3-Diäthylsulfon 1.5 diphenylpenta 1.4 dien[2]



Endlich Benzaldesoxybenzoin: 

1) Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXIV. S. 1405.
2) " " " " " Bd. XXXIV. S. 1401.

Digitized by Google

Es zeigt sich hierin eine Analogie zum Benzophenon

$$C_6H_5—CO—C_6H_5.$$

Ohne jede hypnotische, aber auch ohne schädliche Wirkung waren endlich solche ketonhaltige Sulfone, in denen am selben C-Atome zwei Äthylsulfongruppen stehen [1]); als Beispiele seien hier erwähnt:

1. 2.2-Diaethylsulfon-pentan-3-on $CH_3—C(SO_2C_2H_5)(SO_2C_2H_5)—CO.CH_2.CH_3$

2. 1-Phenyl-3-Dixethylsulfonbutan $CH_3—C(SO_2C_2H_5)(SO_2C_2H_5)—CH_2.CO.C_6H_5$

3. 2-Diaethylsulfon-3-Methylpentan-4-on

$$CH_3—C(SO_2C_2H_5)(SO_2C_2H_5)—CH(CH_3)—CO—CH_3$$

Die zwischengelagerte CO-Gruppe hebt demnach nicht bloß die hypnotische, sondern auch die toxische Wirkung der Substanzen auf.

Es sei noch bemerkt, daß einige dieser Ketone in Öl löslich sind, ohne eine hypnotische Wirkung zu äußern.

Von besonderem Interesse endlich ist, daß ein Körper, den man sich durch Zusammentreten zweier Moleküle Sulfonal entstanden denken kann, ohne jede Wirkung ist:

2.2.5.5.Tetraäthylsulfonhexan

$$CH_3—C(SO_2C_2H_5)(SO_2C_2H_5)—CH_2—CH_2—C(SO_2C_2H_5)(SO_2C_2H_5)—CH_3$$

Ebenfalls ohne narkotische Wirkung waren folgende Substanzen:

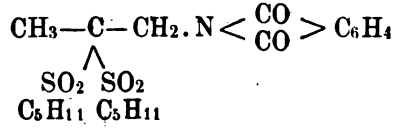
1. Äthylisonitrosoacetontrisulfon

$$CH_3.C(SO_2C_2H_5)(SO_2C_2H_5)—CH(SO_2C_2H_5)—NHO.C_2H_5$$

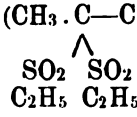
1) Berichte d. Deutsch. Chem. Ges. Bd. XXXIII. S. 2988.

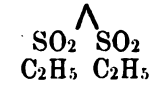
Digitized by Google

2. Phtalimidoacetondiamyl (bezw. diphenyl) -sulfon



3. Di - β - diamylsulfonpropylthioharnstoff



4. HCl-Amidosulfonal: 

Die Unwirksamkeit des letzteren ist bereits früher von anderer Seite festgestellt worden.

Digitized by Google

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut.

Von

Dr. Rud. Ehrmann.

I.

Eine Methode der quantitativen Bestimmung des Adrenalins.

Melzer[1]) hat beschrieben, daß Frösche nach Adrenalininjektion maximale Erweiterung ihrer Pupillen zeigen. Diese Wirkung setzt nach meinen Beobachtungen bei einer gewissen Konzentration des injizierten Adrenalins ein, während sie bei einer minder gehaltvollen Lösung ausbleibt, so daß die mit schwacher Lösung behandelten Tiere keinen Unterschied gegenüber normalen zeigen.[2])

Wenn nun der Dilatator pupillae durch eine bestimmte Giftmenge in eine anwachsende und bis zum Maximum fortschreitende Kontraktion versetzt wird, so war anzunehmen, daß schon geringere Dosen eine gewisse Wirkung besitzen, die aber unter den komplizierten Innervationsbedingungen beim lebenden Tiere nicht zur Geltung zu kommen braucht. Wird hingegen die beim Frosche während des Lebens bestehende, vom Sympathicus ausgehende Kontraktion des Pupillenerweiterers durch Enukleation des Bulbus ausgeschaltet und die daraufhin schon bedeutend geringere Pupillenweite durch intensive Belichtung auf ein Minimum zurückgeführt, so erweisen sich die beim lebenden Tier unwirksamen Dosen bei lokaler Applikation noch als wirksam. An der so verengten Pupille des enukleierten Bulbus kann man dann mit immer stärkeren Adrenalinverdünnungen stufen-

1) Melzer, Zentralbl. f. Physiol. Bd. XVIII. 1904. S. 317.

2) Auf der Suche nach einem feinen physiologischen Reagens für das Adrenalin wurde ich von Herrn Dr. Oswald Loeb auf die Möglichkeit der Verwertung der damals gerade erschienenen Melzerschen Mitteilung freundlichst hingewiesen.

Digitized by Google

weise den Weg nach abwärts — von der maximalen Pupillenerweiterung bis zum geringsten Grad und schließlich bis zur gänzlichen Wirkungslosigkeit — durchmessen.

Zu diesem Zwecke wurden in kleine, unten geschlossene Glastrichterchen von 0,5 ccm Inhalt, die in ein Reagensgestell hineingesetzt werden konnten, enukleierte Bulbi, mit der Pupille nach oben, eingelegt und zu dem einen Bulbus eine mit physiologischer NaCl verdünnte Adrenalinlösung, zu dem anderen Bulbus desselben Tieres physiologische NaCl-Lösung hinzugefügt. Durch den Vergleich mit der Pupille des letzteren konnte dann der Eintritt der Erweiterung und ihre Größe beobachtet werden.

Verdünnungen, die bei Injektion in den lebenden Frosch keinen Effekt mehr gaben — beim lebenden Tier kann, wie schon gesagt, nur maximale Erweiterung als solcher gelten, da geringere Wirkungsgrade sich der Wahrnahme entziehen — waren an dem isolierten Auge, selbst bei weiterer Verdünnung, nicht nur noch wirksam, sondern sogar einer maximal erweiternden Wirkung noch fähig. So kann nämlich die ganze zugesetzte Adrenalinmenge ungeschmälert auf das Organ einwirken, während sie beim lebenden Tier zum Teil anderwärts in Beschlag genommen werden muß. Zur Veranschaulichung des Unterschiedes in der Empfindlichkeit der Reaktion bei subcutaner Injektion und bei direkter Application auf das enukleierte Froschauge diene das folgende Protokoll.

Versuch I.

Die Adrenalinlösungen sind alle aus einer älteren Adrenalin-Stammlösung 1 : 1000 (Parke und Davis) durch Zusatz physiologischer NaCl-Lösung hergestellt.

A. Subkutane Injektion der Adrenalinlösungen.

Temporarien erhalten je 1 ccm der verschiedenen Lösungen in den Brustlymphsack. Beobachtung der Pupillen.

Zeit	1 : 5000	1 : 125 000	1 : 625 000
11^{40} a. m.	—	—	Injektion.
11^{45}	—	Injektion.	Keine Erweiterung.
11^{50}	—	Keine Erweiterung.	"
12^{10}	—	"	"
12^{15}	Injektion.	"	"
12^{18}	—	"	"
12^{20}	Zunehmende Erweiterg.	"	"
12^{30}	Maximale "	"	"

Digitized by Google

B. Direkte Applikation auf das enukleierte Froschauge.

Zu enukleierten Bulbi in Glastrichterchen wird je 0,5 ccm der verschiedenen Lösungen gesetzt. Die entsprechenden Bulbi in physiologischem NaCl dienen als Kontrollen.

Zeit	1 : 5000	1 : 25000	1 : 125000	1 : 625000	1 : 1250000
11 30 a. m	Zusatz der Lösungen zu den Bulbi.				
11 40	Geringe Erweiterung.	Geringe Erweiterung.	Geringe Erweiterung.	0	0
11 50	Zunehmende Erweiterung.	Zunehmende Erweiterung.	Zunehmende Erweiterung.	0	0
12 00	Maximale Erweiterung.	Maximale Erweiterung.	Maximale Erweiterung.	0	0
12 10	"	"	"	0	0
12 20	"	"	"	0	0
12 30	"	"	"	Sehr geringe Erweiterung.	Sehr geringe Erweiterung.
12 40	"	"	"	Zunehmende Erweiterung.	Sehr wenig zunehmende Erweiterung.
12 50	"	"	"	Pupille beginnt sich zu runden.	Spaltförmig.
1 00	"	"	"	Fast rund.	"
1 10	"	"	"	"	"
1 20	"	"	"	"	"
3 00	"	"	"	Rund, aber nicht maximal erweitert.	"

Wie man von vornherein erwarten muß, zeigen die Bulbi verschiedener Tiere in Bezug auf die Adrenalinwirkung ein individuell verschiedenes Verhalten ihrer Pupillen. Bei etwas stärkeren Adrenalinlösungen verschwinden diese individuellen Verschiedenheiten und alle Pupillen werden zur maximalen Erweiterung gebracht. Bei äußerst schwachen Lösungen reagiert manchmal die Pupille eines Tieres nicht mehr, während die eines anderen noch schwache Erweiterung erkennen läßt; oder aber die eine Pupille erweitert sich auf eine bestimmte Adrenalinlösung nur mäßig, während eine andere auf die gleiche Lösung mit fast maximaler Erweiterung reagiert. Die Beobachtung einer größeren Zahl von Pupillen unter dem Einfluß derselben Lösung, sowie die Wahl nicht allzu kleiner Abstände der Konzentrationsgrößen vermag diese Schwierigkeiten völlig zu beseitigen. Denn es zeigen dann die Bulbi in ein und derselben Konzentration annähernd gleiche Erweiterung, vor allem aber einen deutlichen Unterschied gegenüber Bulbis in erheblich schwächerer und solchen in bedeutend stärkerer Konzentration, zwischen denen sie dann eine Mittelstellung einnehmen. Das soll der folgende Versuch zeigen.

Digitized by Google

Versuch II.

Pupillenerweiterung bei verschiedenen Konzentrationen.

Je 3 Froschbulbi kommen in die angegebenen Adrenalinverdünnungen, die 3 zugehörigen Bulbi in physiol. NaCl.

Zeit	1 : 100 000	1 : 1 Mill.	1 : 10 Mill.	1 : 100 Mill.
11 00 a. m.	Beginn.			
12 30	Alle Pupillen sehr deutlich größer als die Kontrollen.	Alle deutlich größer als die Kontrollen.	Alle wenig, aber sichtlich größer als die Kontrollen.	Kein Unterschied gegenüber den Kontrollen.

Aus dem Versuch ergibt sich, daß der Grad der Pupillenerweiterung mit sinkender Konzentration ab-, mit steigender zunimmt; hierzu gesellt sich noch als ein zweiter Indikator die gleichfalls je nach der Konzentration größere oder geringere Schnelligkeit, mit der die Erscheinung eintritt. Während eine stärkere Lösung schon nach wenigen Minuten die Pupille zu vergrößern beginnt und bald maximal erweitert, beginnt bei minder starken Konzentrationen erst nach längerer Zeit die Erweiterung und führt erst nach einer oder mehreren Stunden zur maximalen Kontraktion. Bei noch geringeren Stärken setzt die Wirkung noch später ein und führt nicht mehr zu maximaler, sondern nur zu geringfügiger Erweiterung, um auf dieser Stufe zu verharren. Schließlich wird ein Verdünnungsgrad erreicht, der die Pupille ebenso wenig verändert wie physiologische NaCl-Lösung die Kontrollpupille. Diesen zeitlichen Unterschied, je nach der Konzentration, macht der folgende Versuch deutlich.

Versuch III.

Eintrittszeit der Pupillenerweiterung bei verschiedenen Konzentrationen.

Die Lösungen sind aus einer älteren und nicht mehr voll wirksamen Adrenalinlösung 1 : 1000 (Parke und Davis) hergestellt.

Zeit	1 : 5000	1 : 25 000	1 : 125 000	1 : 625 000
12 00	Beginn.			
12 10	Geringe Vergr.	0	0	0
12 20	Zunehm. "	Geringe Vergr.	0	0
12 30	" "	Zunehm. "	Sehr ger. Vergr.	0
12 40	Nicht mehr fortschreitend.	Nicht mehr fortschreitend.	Zunehm. "	0
12 50	"	"	Nicht mehr fortschreitend.	0
1 00	"	"	"	0
1 30	"	"	"	Sehr ger. Vergr.

Digitized by Google

Schon ein ungemein geringer Gehalt einer Lösung an Adrenalin äußert seine Wirkung auf die Froschpupille. Verdünnt man eine frische Stammlösung Suprareninum hydrochloricum 1 : 1000 (Höchster Farbwerke) auf 1 : 1 Mill. (0,001 mg im ccm), so erzielt man noch maximale Erweiterung der Pupille. Verdünnungen auf 1 : 10 Millionen (0,0001 mg im ccm) rufen stets noch eine Erweiterung hervor, während Verdünnungen auf 1 : 100 Millionen unwirksam sind. Mit Verdünnungen zwischen 1 : 10 Millionen und 1 : 100 Millionen erhält man auch bei Gebrauch frischer Stammlösungen Suprareninum hydrochloricum (Höchst) etwas wechselnde Resultate. Wenn man von der frisch bereiteten Lösung krystallisierter Substanz ausgehen würde, so würde man sicherlich konstante Resultate erhalten und leicht feststellen können, bei welcher Minimalmenge der völlig unzersetzten Substanz die Pupillenwirkung eben eintritt. Für den in den folgenden Versuchen verfolgten Zweck genügte es, frisch geöffnete Stammlösungen von Suprareninum hydrochloricum als Lösungen von 1 : 1000 anzusehen und als Vergleichslösungen zu benutzen.

Eine stärkere Verringerung des Adrenalingehalts, wie sie in einmal geöffneten Fläschchen erfolgt, läßt sich leicht durch die Abnahme der Reaktion an der Froschpupille verfolgen. Um die Menge des Adrenalins in einer solch älteren Lösung zu bestimmen, braucht man nur die durch ihre verschiedenen Verdünnungsgrade gesetzte Pupillenerweiterung nach Ausgiebigkeit und Eintrittsdauer zu beobachten und mit einer frischen Stammlösung zu vergleichen.

In ihrer Empfindlichkeit ist die Methode den früheren Nachweismethoden des Adrenalins etwa gleichwertig, denn die eben an der Froschpupille wirksamen Mengen sind ungefähr die gleichen, die z. B. v. Fürth[1]) am Kaninchen blutdrucksteigernd fand (0,00005 mg). Die Katze ist weit weniger empfindlich, wie der folgende Vergleich zwischen den zu beiden Wirkungen erforderlichen Minimalmengen zeigt.

---

1) v. Fürth, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXVI. S. 15. 1898.

Digitized by Google

Versuch IV.

Adrenalinlösungen aus einer frischen Stammlösung 1 : 1000 hergestellt.

A.

Katze, 2600 g, ätherisiert; l. Carotis mit dem Kymographion verbunden; in die l. Jugularis werden die einzelnen Verdünnungen ccm-weise injiziert.

Zeit	Verdünnungsgrad	Blutdruckwirkung
	1 : 100000 (0.01 mg im ccm).	
11 55	1 ccm 9 mal schnell hintereinander injiz.	0
	1 : 50,000 (00,2 mg im ccm)	
12 00	1 ccm 3 mal schnell hintereinander injiz.	0
	Beim 4. ccm . .	Geringe Erhöhung.
	Beim 5. ccm . .	**Deutliche Wirkung** von 145 auf 217 mm ansteigend.
12 15	1 : 10,000 (0,1 mg im ccm).	
	1 ccm injiziert.	**Deutliche Wirkung**
12 30		von 155 auf 239 mm ansteigend.
	0,5 ccm injiziert	Kaum Wirkung.

B.

Zu den Bulbi werden je 1/2 ccm der einzelnen Verdünnungen hinzugefügt.

Verdünnungsgrad	Pupillenwirkung
1 : 200000 (0,0025 mg in 0,5 ccm).	**Maximale Erweiter.**
1 : 2 Mill. (0,00025 mg in 0,5 ccm).	**Fast maxim. Erweit.**
1 : 20 Mill. (0,000025 mg in 0,5 ccm).	**Spur bis deutliche Erweiterung.**
1 : 50 Mill. (0,00001 mg in 0,5 ccm).	0

Durch die Pupillenerweiterung konnte also noch 0,000025 mg sicher nachgewiesen werden. Läwen[1]) erzielte bei der künstlichen Durchströmung des Gefäßsystems am Frosche mit 0,0002 mg in der Verdünnung von 1:50 Millionen die deutliche Verengerung der Gefäße. Im Vergleich zu dem ähnlich empfindlichen Nachweis des Adrenalins durch die Blutdruckwirkung am Kaninchen und mit der Durchströmungsmethode Läwens eignet sich aber die Pupillenreaktion weit besser zur Ausführung großer Versuchsreihen und ermöglicht dadurch die Ausarbeitung einer Methode zur quantitativen Bestimmung.

Um in irgend einer beliebigen Adrenalinlösung die Menge des darin enthaltenen Adrenalins zu bestimmen, geht man folgendermaßen vor: Gibt z. B. die zu untersuchende Lösung im Verlauf zweier Stunden

a) unverdünnt: fast maximale Erweiterung,
b) 10fach verdünnt: Spur =
c) 100 = = keine Wirkung,

während die Adrenalinstammlösung 1 : 1000 auf

1) Läwen, Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. Bd. LI. S. 415. 1904.

Digitized by Google

a_1) 1 : 1 Mill. verdünnt: maximale Erweiterung (0,000001 g im ccm),

b_1) 1 : 10 " = deutliche Erweiterung (0,0000001 g im ccm),

c_1) 1 : 20 = = keine Wirkung (0,00000005 g im ccm)

nach derselben Zeit ergibt, so enthält die zu prüfende unverdünnte Lösung (a) weniger Adrenalin als die Adrenalinlösung von 1 : 1 Mill. (a_1), jedoch mehr als eine Lösung von 1 : 2 Mill., da ihre 10fache Verdünnung (b) noch eine „Spur" Erweiterung bewirkt, während eine Adrenalinverdünnung auf 1 : 20 Mill. (c_1) sich unwirksam zeigt.

Es enthält also die untersuchte Lösung weniger Adrenalin als eine Adrenalinlösung von 1 : 1 Mill. (= 0,000001 g in ccm), aber mehr als eine solche von 1 : 2 Mill. (= 1,0000005 g in ccm).

Die physiologische Dosierung von beliebigen Adrenalinlösungen hätte den Wirkungswert einer frisch bereiteten Lösung krystallisierten Adrenalins als Vergleichswert zu benützen.

Die beschriebene Methode des Adrenalinnachweises kann sich nach verschiedenen Richtungen als fruchtbringend erweisen, 1. indem sie gestattet kleinste Adrenalinmengen noch zu erkennen und quantitativ, d. h. als innerhalb zweier Grenzwerte gelegen, zu bestimmen und 2. indem jederzeit leicht eine physiologische Dosierung der zu verkaufenden oder zu benutzenden Lösungen vorgenommen werden kann, was in Anbetracht der raschen Wirksamkeitsabnahme der in den Handel kommenden Präparate notwendig erscheint.

II.

Der Adrenalingehalt des Blutes nach intravenöser Injektion von Adrenalin.

Die vielen Untersuchungen, die über die oxydative Zerstörung des Adrenalins bezw. über seine schnelle Ausscheidung aus dem Tierkörper nach Injektion angestellt worden sind, entsprangen der Voraussetzung, daß das der Blutdrucksteigerung so schnell folgende Wiederabsinken des Blutdrucks durch das rasche Verschwinden der Substanz aus dem Kreislauf bedingt sei. Dabei war die wichtige Frage ganz übersehen, ob es denn überhaupt erlaubt war, in den Veränderungen des Blutdrucks einen adäquaten Ausdruck zu sehen für die im Blute noch zirkulierende Adrenalinmenge.

Digitized by Google

Eine Antwort hierauf brachten die Versuche von Weiß und Harris[1]). Am Frosch, dem die eine Arteria iliaca unterbunden war und dem dann Adrenalin injiziert wurde, konnten sie, nachdem die gefäßverengende Wirkung an der Schwimmhaut bereits abgeklungen war, noch nachweisen, daß die Lösung der Ligatur eine Gefäßkontraktion an der anderen Schwimmhaut in Erscheinung treten ließ. Eine weitere Versuchsanordnung bestand darin, daß das Blut einer Katze nach Verschwinden der Adrenalinblutdrucksteigerung einer anderen Katze transfundiert wurde und bei dieser eine Blutdruckerhöhung hervorrief, in den mitgeteilten Fällen um 15, 40 bezw. 49 mm Hg.

Wenn auch die letzte Art der Versuchsanstellung, in Anbetracht der mitspielenden Wirkung der Transfusion, in ihrer Beweiskraft vorsichtig bewertet werden muß, so ist jedenfalls durch den Versuch am Frosch eine fundamentale Frage der Adrenalinwirkung zuerst aufgeworfen und einwandsfrei gelöst.

Mit der oben beschriebenen Methode der physiologischen Wertbestimmung des Adrenalins war nun ein Weg gegeben, die Abnahme quantitativ zu bestimmen, die das Adrenalin nach Injektion in die Blutbahn bis zu seinem Verschwinden erleidet. Weiterhin konnten dann die Beziehungen des Adrenalingehaltes zu den einzelnen charakteristischen Phasen des Blutdruckes (jäher Anstieg, sehr schnelles Sinken unter die Norm bezw. Rückkehr zur Norm) unter Ausschluß aller dem Versuchsresultate entgegenkommenden Bedingungen (Transfusion, Infusion usw.) festgestellt werden.

Der Vorgang war dabei folgender: Es wurde zunächst eine Vorbestimmung gemacht, d. h. aus einer Adrenalinstammlösung 1 : 1000 mit 0,9 Proz. NaCl Verdünnungen hergestellt, die die Stadien von maximaler Pupillenerweiterung bis zur vollkommenen Wirkungslosigkeit darstellten. Der Grad der Erweiterung gegenüber der Kontrollpupille in physiologischer NaCl ist dabei in den nachstehenden Versuchsprotokollen bezeichnet mit:

1. 0
2. Spur
3. ziemlich
4. deutlich
5. bedeutend

---

1) Weiß und Harris, Pflügers Archiv. Bd. CIII. 1904. S. 510.

Digitized by Google

6. fast maximal
7. maximal.

Hierbei sind 1—5 relativ, d. h. im Vergleich zur Kontrollpupille zu verstehen, während 7 die absolute größtmöglichste Erweiterung bedeutet.

Nachdem festgestellt war, welche der eben genannten Prädikate den einzelnen Verdünnungen der zu injizierenden Lösung zukamen, wurde zum Tierversuch geschritten. Eine Katze, die ihren Blutdruck am Kymographion aufzeichnete, erhielt eine Adrenalinlösung aus der gleichen Stammlösung in die Jugularis injiziert. Auf der Höhe der Blutdrucksteigerung oder nach Absinken des Blutdruckes wurde dann Blut aus der Carotis entnommen, zentrifugiert und das Serum geprüft, das, falls es noch maximale Erweiterung bewirkte, in verschiedenen Proben mit 0,9 Proz. NaCl bis zur Wirkungslosigkeit verdünnt wurde. Als Kontrolle diente der zugehörige Bulbus in normalem Serum, beziehungsweise in dessen Verdünnungen, wozu dem Tiere vor der Injektion des Adrenalins einige ccm Blutes entnommen waren.

Die Wertigkeit des Serums wurde nun bestimmt, indem festgestellt wurde, wie die daraus hergestellten Verdünnungen auf die Froschpupille wirkten und mit welchen der bei Beginn hergestellten bekannten Verdünnungsgraden sie sich in Bezug auf die Wirkungsgrade deckten.

Es zeigte sich, daß in der Mehrzahl der Fälle das Blut auf der Höhe der Blutdrucksteigerung vom injizierten Adrenalin bei Kaninchen noch 20 Proz., bei Katzen, die größere Dosen vertrugen, zwischen 50 und 60 Proz. im Durchschnitt enthielt. Die weitere Abnahme des Adrenalins im Blut erfolgte aber dann bedeutend langsamer, so daß bei großen Dosen noch $^1/_2$ Stunde nach der Injektion Adrenalin im Blute des Versuchstieres nachgewiesen werden konnte. Des weiteren ergab sich, daß nach Absinken des Blutdrucks zur Norm das Blut des Tieres stets Adrenalin in einer Menge enthielt, die zur typischen Blutdrucksteigerung weitaus genügt hätte. Den Vorgang dieser Feststellung sollen 2 Versuchsbeispiele dartun.

Versuch I.

1. Bestimmung der minimalen blutdrucksteigernden Dosis der angewandten Lösung.

Aus der Adrenalinstammlösung 1 : 1000 wird eine Verdünnung von 1 : 10000 hergestellt, davon 1 ccm sehr langsam in die Jugularis eine Katze injiziert. Nach den ersten 0,3 ccm erfolgt noch kein typischer

Digitized by Google

Anstieg, nach weiteren 0,3 ccm ebenfalls nicht, erst nach vollständiger Injektion von 1 ccm tritt der jähe hohe Adrenalinanstieg ein.

0,1 mg stellt also die minimale blutdrucksteigernde Dosis dar.

2. Bestimmung des Adrenalingehaltes nach Aufhören der Blutdrucksteigerung.

A. Vorbestimmung.

Verdünnungen der Adrenalinstammlösung 1 : 1000	Durchschnittliche Erweiterungsgröße der Pupillen
1 : 1 Mill.	Deutlich.
1 : 10 „	Spur.
1 : 50 „	0

B. Tierversuch.

Katze, 3275 g, Äthernarkose, künstliche Atmung mit Äthergemisch, l. Jugularis zur Injektion präpariert, l. Carotis mit dem Kymographion verbunden, aus der r. Carotis werden ca. 6 ccm Blut entnommen, dessen Serum als Kontrolle dienen soll, dann eine frische Kanüle zur weiteren Blutentnahme eingeführt.

Zeit		Blutdruck
11^{37}		206 mm
	Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 10 000.	266 „
12^{04}		180 „
12^{05}	Injektion von 3 ccm Adrenalin 1 : 1000 = 3 mg.	284 „
12^{16}		204 „
12^{27}		204 „
12^{28}	Blutentnahme zur Prüfung des Serums.	

C. Prüfung des Serums.

Verdünnungen des Serums	Durchschnittliche Erweiterungsgröße der Pupillen
unverdünnt.	deutlich — bedeutend.
5fach verdünnt.	Spur — deutlich.
10fach „	Spur.
20fach „	0

Der Vergleich der Pupillenreaktionen von A und C ergibt, daß das unverdünnte Serum wirkt wie eine Adrenalinlösung von 1 : 1 Mill., das 10fach verdünnte Serum wie eine solche von 1 : 2 Mill., daß also im Serum Adrenalin in einer Konzentration von annähernd 1 : 1 Million (= 0,001 mg im ccm) enthalten ist. Da die Blutmenge der Katze von 3275 g Gewicht etwa 229 ccm Blut beträgt, so waren nach Abklingen der Blutdrucksteigerung und 23 Minuten

Digitized by Google

nach der Injektion von 3 ccm = 3 mg Adrenalin noch 229 × 0,001 mg = 0,229 mg, also über die doppelte Menge der einfach blutsteigernden Dosis von 0,1 mg im Blute des Tieres enthalten.

Im folgenden Versuch wurde zuerst die in einer Katze nach Absinken des Blutdrucks noch vorhandene Adrenalinmenge bestimmt; die ermittelte Dosis, beziehungsweise eine etwas kleinere, wurde sodann einer zweiten Katze injiziert und untersucht, ob auf diese Dosis noch charakteristische Blutdrucksteigerung eintrete.

Versuch II.

A. Vorbestimmung.

Verdünnungen der Adrenalinstammlösung 1 : 1000	Durchschnittliche Erweiterungsgröße der Pupillen
1 : 100000	Fast maximal — maximal.
1 : 1 Mill.	Ziemlich bedeutend.
1 : 10 Mill.	0

B. Tierversuch.

Katze, 2300 g, Äthernarkose, künstliche Atmung mit Äthergemisch, L. Jugularis zur Injektion freigelegt, l. Carotis mit dem Kymographion verbunden, r. Carotis zur Blutentnahme hergerichtet.

Zeit		Blutdruck
11 11		164 mm
11 13	Injektion von 3 ccm Adrenalinstammlösung 1 : 1000 = 3 mg.	
11 14	Sehr starker Anstieg, daher Abstellen des Manometers.	über 274 mm
11 28		150 mm
11 29	Blutentnahme zur Prüfung des Serums.	

C. Prüfung des Serums.

Verdünnungen des Serums	Durchschnittliche Erweiterungsgröße der Pupillen
unverdünnt.	Maximal.
2fach verdünnt.	"
5fach "	Deutlich.
10fach "	0 — Spur.
20fach "	0

Es ergibt sich, wenn man die Verdünnungen des Serums hinsichtlich der Pupillenreaktion neben die Verdünnungen der Adrenalin-Stammlösung hält, daß die Adrenalinkonzentration des Serums

Digitized by Google

unter 1:100000 und über 1:500000 gelegen sein muß und am besten mit einer Konzentration von 1:200000 (= 0,005 mg im ccm) übereinstimmt. Da das Versuchstier bei 2300 g Gewicht ca. 161 ccm Blut hatte, so beherbergte es von den injizierten 8 mg zur Zeit der Blutentnahme noch $0{,}005 \cdot 161 = 0{,}8$ mg ungefähr.

Zur Untersuchung, ob die gefundene Adrenalinmenge noch blutdrucksteigernde Wirkung besitze, hätten einer zweiten Katze von nur 2050 g Gewicht, mit ca. 143 ccm Blut, die 0,8 mg entsprechende Menge, d. h. 0,7 mg injiziert werden müssen. Da sich die zur Verfügung stehende frische Adrenalinstammlösung 1:1000 aber fünfmal stärker zeigte als die bei der ersten Katze angewandte, so mußten von jener statt 0,7 schon 0,14 mg zur Blutdrucksteigerung genügen. Es wurden jedoch nur 0,1 mg, d. h. 1 ccm 1:10000 injiziert, worauf schon der Blutdruck in der typischen Weise anstieg, wie das folgende Protokoll zeigt.

Katze, 2050 g, Äthernarkose, künstliche Atmung mit Äther, l. Jugularis zu Injektion, l. Carotis zur Blutentnahme hergerichtet, r. Carotis mit dem Kymographion verbunden.

Zeit		Blutdruck
10^{30}		188 mm
10^{31}	Injektion von 1 ccm Adrenalin 1:10000.	288 „
10^{41}		78 „

Durch die Versuche ist festgestellt, 1. daß Adrenalin, in die Blutbahn injiziert, nicht nur nicht schnell, sondern verhältnismäßig langsam eliminiert wird, 2. daß auch nach Wiederabsinken des Blutdruckes zur normalen Höhe Adrenalin in der mehrfach blutdrucksteigernden Minimaldosis noch in der Blutbahn vorhanden sein kann, ohne daß seine Wirkung fortdauert.

III.

Die Sekretion des Adrenalins.

Vulpian[1]), der die Reaktionen des den Nebennieren spezifischen Körpers entdeckte, beschrieb auch schon, daß beim Hammel Tropfen aus der durch die Länge der Marksubstanz ziehenden Vene stets Eisenchloridreaktion geben. Einmal sogar zeigte ihm ein Tröpfchen, das aus der Einmündung einer Nebennierenvene in die Vena cava entnommen war, die gleichen Farbenerscheinungen.

1) Vulpian, Comptes rend. de l'Académie des sciences. XLIII. 1856 S. 663.

Digitized by Google

Daraus schloß Vulpian, daß die Nebenniere eine echte Blutdrüse sei, d. h. ihr Sekret ins Blut ergieße.

Während hier die Farbenreaktion zum Nachweis diente, hatten sich die späteren Arbeiten zur Aufklärung der Frage, ob das Adrenalin als Sekret der Nebenniere durch ihre Venen ausgeführt werde, die blutdrucksteigernde Eigenschaft der Substanz zum Kriterium gesetzt. Teilweise wurde beobachtet, ob nach Exstirpation beider Organe bezw. nach Unterbindung der ausführenden Venen eine Senkung des Blutdruckes einträte, zum Teil wurde Nebennierenvenenblut zur Ergründung seiner blutdrucksteigernden Wirkung einem zweiten Tiere injiziert.

Nach der ersten Methode fand Lewandowsky[1]) 30 Minuten nach Exstirpation beider Nebennieren noch normale Höhe des Blutdrucks. Er bestreitet daher, daß die Blutdrucksenkung, die Szymonowicz[2]) im Verlauf von mehreren Stunden nach doppelseitiger Entfernung eintreten sah, auf den Fortfall der blutdruckerhöhenden Substanz zu beziehen sei.

Auch Camus und Langlois[3]) fanden keine Blutdrucksenkung nach Nebennierenvenenverschluß und keinen Anstieg nach dem Wiedereröffnen. Strehl und Weiß[4]) hingegen sahen wenige Sekunden nach dem gleichen Eingriff ein beträchtliches Sinken des Druckes eintreten, um nach Öffnung der Ligatur bis über den Ausgangsdruck hinaufzugehen.

Mit der zweiten Versuchsanordnung kam Cybulski[5]) zu dem Ergebnis, daß das Nebennierenvenenblut dieselben Erscheinungen mache, wie der Organextrakt, jedoch in geringerem Maße. Camus und Langlois[6]) erhielten nur nach schneller Injektion Blutdrucksteigerung, nicht aber, wenn das Blut in der gleichen Menge und mit derselben Schnelligkeit injiziert wurde, wie es unter normalen Verhältnissen in die Vena cava des Tieres einfließt. Auch Blum[7]) gibt in seiner letzten Veröffentlichung an, daß Nebennierenvenenblut chemisch und physiologisch keinerlei Beimengung des charakteristischen Nebennierenin haltes aufweise.

Hatten schon die Untersuchungen über die Blutdrucksteigerung

---

1) Lewandowsky, Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXXVII. 1899. S. 535.
2) Szymonowicz, Pflügers Archiv. Bd. LXIV. 1896. S. 97.
3) Camus und Langlois, Soc. de Biologie. 1900. S. 210.
4) Strehl und Weiß, Pflügers Archiv. Bd. LIIIVI. 1901. S. 107.
5) Nach Szymonowicz: l. c.
6) Camus und Langlois: l. c.
7) Blum, Pflügers Archiv. Bd. CV. 1904. S. 625.

Digitized by Google

keine eindeutigen Resultate geliefert, so geriet noch ihre Annahme als ein Kriterium für das Nebennierensekret ins Wanken durch die Resultate Tigerstedts und Bergmanns[1]) sowie Lewandowskys[2]), von denen die ersteren nach Injektion von Nierenvenenblut, der letztere von Blut auch der übrigen Gefäße Blutdruckerhöhung beobachteten. Nichtsdestoweniger will Batelli[3]), der nach Injektion konzentrierten aus Carotisblut gewonnenen Serums Blutdrucksteigerung erzielte, diese Wirkung auf die Anwesenheit des Adrenalins im Körperblut zurückführen. Da das Serum von nebennierenlosen Tieren, kurz vor deren Tod, besonders intensiv diese Erscheinung hervorrief, schließt Batelli, daß die Nebennieren kein Adrenalin produzieren, sondern die ihnen mit dem Blutstrome zugeführte Substanz aufzuspeichern bestimmt sind.

Meine eigenen Versuche, an Kaninchen ausgeführt, haben nun ergeben, daß beim normalen Tier Adrenalin sich stets aus den Nebennieren in den Blutkreislauf ergießt. Blut, das nach der folgenden Operationsmethode aus der Vena cava entnommen ist, zeigt die charakteristische pupillenerweiternde Wirkung des Adrenalins, während dem Blut aus anderen Venen oder Arterien diese Eigenschaft fehlt.

Methodik.

Nach der Baucheröffnung werden die Gedärme in warme Tücher eingeschlagen. Dicht unter der Mündung der Nierenvenen wird die Vena cava abgeklemmt und weiter distal mitsamt der Aorta abdominalis unterbunden. Dazwischen wird eine Kanüle, verbunden mit einer Verblutungsröhre, eingefügt. Die Nierengefäße werden beiderseits am Hilus abgebunden. Dann wird die Vena cava oberhalb der rechten Nebenniere, dicht unter der Leber ligiert und gleichzeitig die Klemme, die unterhalb der Nierenvenenmündung liegt, entfernt, um Stauung in dem unterbundenen Stück der Vena cava zu vermeiden. Das in diese Gefäßpartie einmündende Blut besteht im wesentlichen aus dem der I. Lumbalvenen und der Nebennierenvenen (außer ihnen sollen möglichst alle der Cava zufließenden Venen unterbunden sein), fließt nun durch die Verblutungsröhre ab und wird zur Gewinnung des Serums der Zentrifuge übergeben.

Das nach der geschilderten Methode gewonnene Serum rief immer Erweiterung der Pupille hervor, die in der Mehrzahl der Fälle

1) Tigerstedt und Bergmann, Skandinav. Archiv f. Physiol. 1898. S. 223.

2) Lewandowsky: l. c.

3) Batelli, Soc. de Biologie. 1902. S. 1179 u. 1180.

Digitized by Google

maximal war. Sogar nach der Verdünnung auf das 5fache mit 0,9 Proz. NaCl ließ sich noch eine Wirkung erkennen, die bei 10facher Verdünnung zumeist erlosch. Die folgenden Versuchsbeispiele aus einer großen Reihe von Versuchen demonstrieren das.

Versuch I.

Kaninchen, 1950 g, urethanisiert, wenige ccm Blutes aus der Jugularis zu Kontrollserum entnommen. Künstliche Atmung mit Äther, Laparatomie, Blutentnahme aus der Vena cava. Zentrifugieren beider Blutsorten.

Verdünnungen der Sera	Pupillenerweiterung des Vena cavaserums
unverdünnt.	Maximal.
5fach verdünnt.	Deutlich weiter als die Kontrollpupillen.
10fach "	Kein Unterschied gegenüber den "
50fach "	" " " " "

Versuch II.

Kaninchen, 2500 g, urethanisiert, Blutentnahme aus der Carotis zu Kontrollserum. Gleiches Vorgehen wie beim vorstehenden Versuch.

Nach der Blutentnahme aus der Vena cava ergibt die Sektion, daß noch ziemlich starke Venen, die nicht unterbunden waren, von dorsalwärts her in das unterbundene Cavastück einmünden.

Verdünnungen der Sera	Pupillenwirkung des Cavaserums
unverdünnt.	Deutlich — bedeutend — fast maximal.
5fach verdünnt.	Spur weiter als die Kontrollpupillen.
10fach "	Kein Unterschied gegenüber den "

Versuch III.

Kaninchen, 1900 g, urethanisiert, Blutentnahme zu Kontrollserum aus der Jugularis. Sonst die gleichen Maßnahmen wie bei den beiden voranstehenden Versuchen.

Verdünnungen der Sera	Pupillenwirkung des Cavaserums
unverdünnt.	Maximal.
5fach verdünnt.	Spur weiter als die Kontrollpupillen.
15fach "	Kein Unterschied gegenüber den "

Es ist also bewiesen, daß Adrenalin sich als ein physiologisches Sekret der Nebennieren in den Kreislauf ergießt, nicht bewiesen ist allerdings, daß dieses Sekret der Nebenniere zur Regulierung des normalen Blutdruckes notwendig ist.

Digitized by Google

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.

Welche Bestandteile des Kaffees sind die Träger der erregenden Wirkung?

Von

M. Geiser, med. pract. in Zürich.

(Mit 14 Abbildungen.)

Die Frage ob das Coffeïn oder aromatische, beim Rösten gebildete Stoffe des Kaffees, vor allem das sog. Coffeon, an den hauptsächlichsten Kaffeewirkungen schuld sei, ist in den letzten Jahren ziemlich lebhaft diskutiert worden. Felix Wilhelm hat in seiner Dissertation Würzburg 1895 die Controversen zusammengestellt. Die Versuche sind im wesentlichen physiologische Experimente: Beeinflussung der Herzaktion, des Blutdrucks, der Respiration, der Nierensecretion, der motorischen Funktion des Darmes etc. Im übrigen ist von der „belebenden" Wirkung des Kaffees die Rede. Sie wird ebenfalls von den einen dem Coffeïn, von den andern dem Coffeon zugeschrieben.

Aubert[1]) vermißt diese Wirkung am Coffeïn. Rabuteau[2]) erkennt dem Coffeon diese excitierenden Eigenschaften zu, dessen schlafraubende Wirkung hervortrete, je nachdem der Kaffeeaufguß reich oder arm an Coffeon sei und daß man sehr gut schlafen könne, nach dem Genuß von Kaffee, dem durch entsprechende Behandlung das Coffeon vollständig entzogen, oder der aus grünen Bohnen bereitet sei. Wilhelm destillierte von 500 g gerösteten Kaffeepulver das Coffeon im strömenden Wasserdampf ab. Das so behandelte Pulver kochte er mit 1 l Wasser, filtrierte und trank 300 cm^3 des Filtrates. Nach 1¼ Stunden konstatiert er ein Gefühl von Unruhe und eine gewisse Mühe Gedankenreihen zu Ende zu denken. Nach

1) Pflügers Archiv für die ges. Physiologie. 1872. Bd. V. S. 626.

2) Compt. rend. de l'acad. d. Sc. 1870. Bd. LXXI. S. 733.

Digitized by Google

Genuß von Coffeon aus 130 g Bohnen beobachtet er keine Wirkung; nach Genuß von Coffeon aus 455 g Bohnen konstatiert er eine geringe animierende Wirkung, die er jedoch lediglich auf die angenehme Reizung des Geruchssinnes zurückführt.

Julius Lehmann[1]) gab 2 Männern das empyreumat. Öl aus ca. 70 g gerösteten Kaffeebohnen an einem Tag in 4 getrennten Dosen. Er konstatierte bei diesen Versuchspersonen angenehme Aufregung. Der Einfluß auf die Hirntätigkeit schien sich mehr auf den Verstand als auf die Phantasie zu beziehen. M. Fargas[2]) spricht dem Coffeon die erregenden Eigenschaften zu. Binz[3]) stellt unter seinen 4 Thesen den Satz auf: Coffeïn und Coffeon haben in mittleren Dosen erregende Wirkung auf das Gehirn.

Dies sind so im großen und ganzen die Beobachtungen über die belebende Wirkung des Kaffees. Sie sind sehr allgemeiner Natur. Eingehender haben sich mit den Coffeïneinwirkungen auf die Psyche Dehio[4]), Hoch und Kraepelin[5])[6]) beschäftigt. Doch haben sich diese nicht an dem Coffeïn-Coffeonstreit beteiligt. In den folgenden Untersuchungen will ich versuchen, der Frage, ob das Coffeïn oder die aromatischen Öle an der erregenden Kaffeewirkung schuld seien, auf experimentell psychologischem Wege näher zu treten. Anhangsweise sollen dann noch die Ergebnisse einer Anzahl sphygmographischer Untersuchungen besprochen werden. An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Cloetta für seine Anregung zum Thema, sowie für vielfachen Rat meinen wärmsten Dank aussprechen. Derselbe gebührt auch Herrn Prof. Dr. Meumann in Zürich, der mir das psychologische Laboratorium in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte und sich für die Versuche auch sehr interessierte, sowie Herrn Privatdozent Dr. Wreschner und meinen verschiedenen Versuchspersonen.

Die Herstellung der Kaffeepräparate.

Die Methode, die zur Gewinnung der aromatischen Röstprodukte angewandt wurde, bestand meist in der Destillation des gerösteten Kaffees im strömenden Wasserdampf. Nun ist aber doch keines-

1) Ann. d. Chem. u. Pharm. 1853. Bd. LXXXVII. S. 205, 275. Neue Reihe. Bd. XI.

2) Wiener akad. Berichte. 1881. II. S. 1032.

3) Archiv f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. IX.

4) Heinr. Dehio, Dissert. Dorpat 1887.

5) Kraepelins Psycholog. Arbeiten. Bd. I.

6) Über Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena 1892. Gustav Fischer.

Digitized by Google

wegs bewiesen, daß diese aromatischen Körper bei Siedetemperatur des Wassers sich auch mit verflüchtigen. Wir wissen auch nicht, welchen Einfluß so starkes Erhitzen auf diese Substanzen ausüben kann. Da die aromatischen Öle in den fetten Ölen der Kaffeebohnen gelöst sind, so werden die aromatischen Öle wohl am vollständigsten gewonnen, wenn es gelingt, dem rohen Kaffee durch ein geeignetes Verfahren die fetten Öle zu entziehen. Als sehr geeignet hat sich für diese Zwecke die Extraktion mittelst Petroläther erwiesen. Die meisten Analysenwerte über den Fettgehalt des Kaffees sind auf diesem Wege gewonnen.

Um die wirksamen Bestandteile getrennt zu erhalten, habe ich folgenden Weg eingeschlagen. Um zunächst den Kaffee von Coffeïn zu befreien, war es nötig, die ungerösteten Bohnen zu einem feinen Pulver zu zermahlen. Zu diesem Zwecke mußte das Öl erst möglichst vollständig aus den Bohnen entfernt werden, da sonst ein feines Zerkleinern unmöglich gewesen wäre wegen des enormen Widerstandes, den die ölhaltigen Bohnen beim Mahlen leisten. Die grünen Bohnen wurden also zunächst grob zerkleinert, dann der Petrolätherextraktion unterworfen, getrocknet und dann nochmals und zwar diesmal möglichst fein gemahlen, was nur mit Hülfe eines Kollerganges und sehr schweren Steinen möglich war. Auf diese Weise erhielt man dann aber ein staubfeines Pulver, daß sich immer noch fettig anfühlte und dem daher in einem eigens konstruierten Fettextraktionsapparat alles Öl entzogen wurde. Das getrocknete staubartige Pulver wurde dann in demselben Apparat mit Essigäther vollständig erschöpft und ihm so das Coffeïn bis auf Spuren entzogen. Es ist dies die einzige Möglichkeit, ohne jede Zersetzung des Kaffees das Alkaloid zu entfernen.

Das nach Abdunsten des Petroläthers zurückbleibende dickflüssige Öl wurde in einer Flasche mit eingeschliffenem Glasstopfen wohl verschlossen aufbewahrt. Nach einigen Tagen ruhigen Stehens war eine Trennung in eine obere völlig klare kastanienbraune und in eine schmalere wolkige grauweiß getrübte Schicht eingetreten. Der Geruch war nicht zu unterscheiden von dem der ungerösteten Bohnen. Beiläufig sei hier erwähnt, daß ich mich für die Herstellung der Präparate des ächten Menadokaffees bedient habe.

Der entölte coffeïnfreie Kaffee hatte keinen anderen Geruch, als den des Essigäthers, der noch unvollkommen verdunstet war. Er bildete ein feines grauweißes Pulver. Die Röstung desselben wurde in einer gewöhnlichen offenen Eisenpfanne vorgenommen. Als Maßstab für den Röstgrad galt einerseits die Annäherung der

Digitized by Google

Farbe des Pulvers an die Farbe der Bruchfläche einer richtig gerösteten Kaffeebohne, andererseits die Bildung dichterer weißer Dämpfe, die man in ganz ähnlicher Weise beim Rösten des gewöhnlichen Kaffees beobachten kann.

Auf diese Weise erhielt ich gerösteten coffeïn- und ölfreien Kaffee. Präp. I.

Um die erregende Wirkung der aromatischen Produkte zu prüfen, wurde einem Teil des coffeïnfreien Kaffeepulvers das Öl in dem Verhältnis zugesetzt, wie es aus demselben gewonnen worden war und nach inniger Mischung das ganze ebenfalls geröstet. Präparat II.

Endlich wurde zum Vergleich gewöhnlicher Menadokaffee geröstet. Präparat III.

Dosierung und Verabreichung der Präparate.

Es ist auffallend, daß bei den nicht an den Kaffeegenuß gewöhnten Menschen die sogenannte belebende Wirkung gewöhnlich schon nach einer kleinen Tasse schwarzen Kaffees eintritt. Nehmen wir nach Bernheimer, Rochleder[1]) und anderen den mittleren Coffeïngehalt zu 1 Proz., so würde ein Aufguß von 15 g gerösteten Kaffees 0,15 g Coffeïn enthalten. 15 g Kaffeepulver stellt ungefähr die Menge dar, die zu einer kleinen Tasse starken schwarzen Kaffees verwendet wird. Kann nun die Coffeïnmeng von 0,15 g schon erregende Wirkungen haben? Lehmann und Frerichs[2]) haben Experimente am Menschen angestellt und schon nach Dosen von 0,02—0,12 Coffeïn Herzklopfen, Ohrensausen, Funkensehen, Schwindel, Aufregung beobachtet. Die übrigen Beobachter haben mit größeren Dosen gearbeitet, so z. B. Wilhelm mit der Maximaldosis von 0,5 g. Jedenfalls geht aus den Beobachtungen von Lehmann und Frerichs hervor, daß die Wirkung einer kleinen Tasse Kaffee schon aus der Coffeïnwirkung allein erklärlich wäre. Da jedoch die meisten Personen erst auf höhere Dosen Coffeïn, 0,2—0,3 reagieren, während dieselben Menschen schon nach einer kleinen Tasse schwarzen Kaffees deutlich reagieren, so könnte man annehmen, daß im Kaffeeaufgaß von 0,15 g Coffeïngehalt noch andere Substanzen enthalten seien, die für das Gehirn nicht gleichgültig sind.

---

1) Liebigs Annalen. 1844.

2) Ann. d. Chem. u. Pharm. 1853. Bd. LXXXVII. S. 205 u. 275. Neue Reihe Bd. XI.

Digitized by Google

Die bei meinen Experimenten angewandten Dosen betrugen
für gewöhnlichen gerösteten Kaffee 15 g auf 150 ccm kochendes Wasser (Trinkwärme ca. 45° C Temperatur)
für gerösteten Coffeïn- und ölfreien Kaffee 13 g auf 150 ccm Wasser, entsprechend dem Gewichtverlust an Öl und Coffeïn,
für gerösteten coffeïnfreien Kaffee + Öl 14 g auf 150 ccm Wasser.

Die letztgenannte Dosis wurde an zwei Versuchstagen verdoppelt (Tab. I 26. und 28. Juli), da die Resultate der Pulsversuche, die inzwischen angestellt worden waren, dies wünschenswert machten.

Der Aufguß des gerösteten Kaffees wurde durch ein Drahtsieb gegossen. Der Aufguß des coffeïnfreien mit Öl gerösteten Kaffees mußte filtriert werden. An dieser Stelle sei bemerkt, daß sowohl der coffeïnhaltige wie der coffeïnfreie Kaffee nur geröstet verwendet wurde. Wenn also in Zukunft schlechtweg nur von coffeïn- und ölfreiem oder von coffeïnfreiem Kaffee + Öl die Rede ist, so verstehe ich darunter immer das geröstete Präparat. Ein Versuch mit ungeröstetem Präparat (Tab. II †) mußte wegen der starken Unlustgefühle, die es erregte, aufgegeben werden.

Als Versuchspersonen dienten mir ein Herr (Cl.) und eine Dame (J.). Beide enthielten sich während der monatelangen Versuchszeit des Kaffee- und Alkoholgenusses. J. war außerdem seit Jahren Alkoholabstinent. Die Versuche von J. sind zwischen 3 und 5 Uhr nachmittags, die Versuche von Cl. zwischen 5—7 Uhr abends angestellt worden. Vesper wurde keines eingenommen. Da das Mittagessen um 1 Uhr beendigt war, so wurden also die Versuche von J. noch während der Verdauung, die von Cl. bei fast entleertem Magen angestellt. Die Resorptionszeit für einen 45° C. warmen Kaffeeaufguß beträgt ca. 13 Minuten bei leerem Magen. Genaueres über die Versuchsanordnung findet sich in dem später folgenden Abschnitt über Fehlerquellen und spezielle Versuchsanordnung.

Die Vorversuche mit Kaffee.

Es handelte sich zunächst darum psychische Vorgänge zu finden, die ein genügend empfindliches Reagens auf Kaffee darstellten. Zunächst prüfte ich das sogenannte unmittelbare Behalten. Man spricht einer Versuchsperson eine Anzahl, z. B. 6 Buchstaben vor und läßt dieselben nachsprechen. Indem man sukzessive längere Reihen, z. B. 7, 8, 9, 10 Buchstaben wählt, erreicht man schließlich eine Grenze, bei der sich die Reproduktionsfehler plötzlich sehr stark vermehren. Es wäre nun von Interesse gewesen zu sehen, ob sich

Digitized by Google

diese Grenze nach oben oder unten verschiebt. Monatelange Versuche führten zu keinem klaren Resultat.

Die schönen Resultate, die Hoch und Kraepelin (l. c.) und Koch[1]) mit Ergographenversuchen hatten, veranlaßten mich zu einer Reihe von Experimenten. Der Ergograph ist ein Apparat, der die Arbeitsleistung isolierter Muskelgruppen graphisch darzustellen erlaubt. Genauere Beschreibung siehe Koch (l. c.). Diese Versuche fielen zum Teil positiv, zum Teil negativ aus, ohne daß ich für dieses Verhalten eine genügende Erklärung finden konnte.

Zuletzt bediente ich mich der von Kraepelin (l. c.) angewandten Methode der fortlaufenden Arbeit. Man läßt die Versuchsperson stundenlang einstellige Zahlen addieren und bestimmt nach einem einfachen Verfahren die Anzahl der Additionsresultate von 10 zu 10 Sekunden, sowie die Zahl der Fehler. Auch diese Versuche gab ich wegen der unsicheren Resultate auf.

Am meisten schienen nach monatelangen Orientierungen Reaktionsversuche mit Farben zu versprechen. Diese Versuche, die ich nach den gelungenen Vorversuchen mit Kaffee, auch mit coffeinfreiem Kaffee anstellte, sollen im folgenden besprochen werden.

Technik der Farbenversuche.

Um die Zeit zu messen, die nötig ist, um eine Farbe zu erkennen und ihren Namen auszusprechen, bedient man sich folgender Versuchsanordnung:

Die Versuchsperson sitzt in einer Dunkelkammer und blickt gerade aus. In der Höhe ihres Mundes ist ein Schalltrichter angebracht. Ein Signalruf des Experimentators „Jetzt" veranlaßt sie ihre Aufmerksamkeit anzuspannen. Zwei Sekunden später erscheint im Gesichtsfeld eine farbige Tafel, und die Versuchsperson ruft nun den Namen der wahrgenommenen Farbe in den Trichter, wodurch sofort die Farbentafel verschwindet. Gelingt es die Zeit zu messen, während welcher die Farbe den Blicken der Versuchsperson exponiert bleibt, so ist damit ihre Reaktionszeit bestimmt.

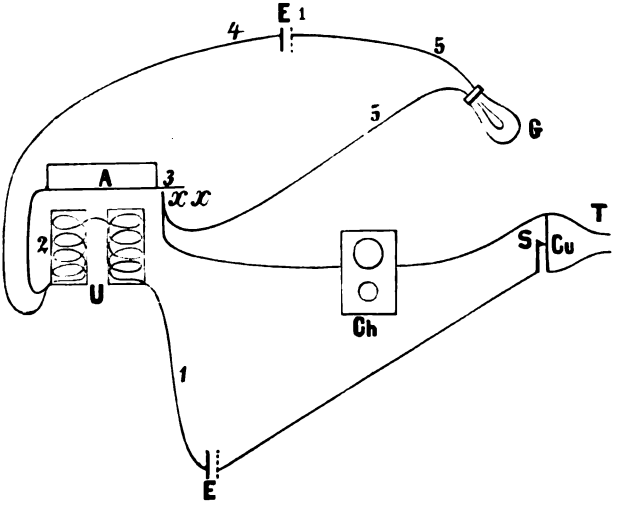
Man erreicht dies dadurch, daß man einerseits den Beginn der Zeitregistrierung mit der Applikation des optischen Reizes, andererseits das Ende der Zeitregistrierung mit dem Aussprechen des Reaktionswortes zusammenfallen läßt. Beide Bedingungen werden durch den elektromagnetischen Stromunterbrecher U erfüllt, der uns bei der nun folgenden gedrängten Darstellung der Stromleitung noch

1) Ergograph. Studien. Dissertation. Marburg 1894.

Digitized by Google

weiter beschäftigen wird. Der eine Strom geht vom Element E durch Draht 1 zum Elektromagneten U (siehe Stromleitungsschema Fig. 1), verläßt die Magnetspulen durch Draht 2 und durch Draht 3 der mit dem Anker A des Elektromagneten fest verbunden ist. Hier bleibt der Strom so lange unterbrochen, bis Draht 3 mit dem Platincontakt x x in Berührung gebracht wird. Dies geschieht durch leichten Fingerdruck auf den Anker. In diesem Momente ist die Rückleitung nach dem Element E geschlossen, vorausgesetzt, daß der Platinstift

Fig. 1.



S die Kupfermembran Cu des Schalltrichters T berührt. Infolge des Stromschlusses beginnen die Zeiger des vorher aufgezogenen Chronoskopes Ch zu kreisen. Durch den Kontakt bei x x wird aber gleichzeitig auch der Strom des Elementes E_1 geschlossen. (Zuleitung zum Unterbrecher U durch Draht 4, Ableitung durch Draht 5, in welchen die Glühlampe eingeschaltet ist.) Die Ströme E und E_1 bleiben so lange geschlossen, als der Magnetismus in den Rollen des Elekromagneten U andauert. Die Unterbrechung in x x wird nun dadurch herbeigeführt, daß die Versuchsperson ein Wort in den Trichter ruft. Die ausgestoßene Luft stößt auf die Kupfermembran des Trichters, und diese schleudert für einen Moment den Platinstift weg. Damit ist die Rückleitung nach E unterbrochen. Der Magnetismus in U hört auf oder wird doch so verschwindend klein, daß die Federkraft des Ankers genügt, um den Anker loszureißen. Dadurch wird der Strom in

Digitized by Google

xx unterbrochen. Die Zeiger des Chronoskopes [1])stehen still, die Glühlampe erlischt. Die Differenz der ersten und zweiten Chronoskopablesung ist die Reaktionszeit.

Fehlerquellen und spezielle Versuchsanordnung.

Die Fehlerquellen sind bei diesen Reaktionsversuchen ziemlich zahlreich. Wir teilen die Fehler in constante und inconstante. Zu den constanten gehört ein allmähliches Anglimmen des elektrischen Lichtes, wodurch die Reaktionszeit verlängert wird. Verhältnismäßig constant ist ein Fehler von $\pm$ 1 σ [2]), der durch die Construktion des Chronoskopes bedingt ist. Zu den konstanten Fehlern kann man auch die Störung rechnen, die in dem Ton besteht, den das in Gang gesetzte Chronoskop gibt. Diese Störung kann bei ungeübten Versuchspersonen eine Verlängerung der Reaction bewirken, bei geübteren wird sie im allgemeinen verkürzend auf die Reaktion wirken, indem gerade durch die Störung eine vermehrte Konzentration der Aufmerksamkeit bewirkt wird. Fehler können ferner entstehen durch die Benachteiligung, welche einzelne Farben gegenüber anderen durch die Wahl des Hintergrundes erfahren, so sind z. B. bei der Wahl eines gelblichen Hintergrundes die Farben gelb und weiß gegenüber rot, grün, schwarz und blau benachteiligt, d. h. schwerer zu erkennen, und haben infolgedessen relativ längere Reaktionszeiten. Dasselbe gilt von der Farbe des Lichtes. Ein stark gelbes Licht, wie das einer Glühlampe, setzt den Qualitätsunterschied von weiß und gelb bedeutend herab, während es die Qualitätsunterschiede der anderen Farben wenig oder nicht beeinträchtigt. Es sollen nur solche Strahlen ins Auge des Beobachters fallen, die von der beleuchteten Farbentafel reflektiert werden, dagegen sind direkt von der Glühlampe einfallende Strahlen durch einen Schirm abzuhalten.

Die bei weitem schlimmeren Fehler sind die inkonstanten. Sie können sehr beträchtlich sein. Die Stimmfeder des Chronoskops kann z. B. eine minimale Verschiebung erleiden. Dadurch entsteht alle Augenblicke einmal der berüchtigte „falsche Ton". Falls die Versuchsperson an den richtigen Chronoskopton gewöhnt ist und weiß, was er zu bedeuten hat, wird sie durch den falschen Ton ganz enorm gestört, weil sie denkt, die Ablesungszeit werde falsch und das Ex-

1) Genaue Beschreibung des Chronoskopes, des elektromagnetischen Stromunterbrechers und des Schalltrichters. Siehe Wundt, Physiol. Psych. Bd. III.

2) $\sigma + {}^1/_{1000}$ Sekunde, der kleinste durch das Chronoskop registrierbare Zeitabschnitt.

Digitized by Google

periment mißlinge. Die Reaktionszeit kann durch diese ängstliche Erregung um ein Viertel ihrer Dauer verlängert werden.

Schwierigkeiten macht es auch, die Feinheit des Schalltrichtercontaktes, die durch eine Schraube reguliert werden kann, konstant zu erhalten. Man kann wohl jedem Experiment einige Probeversuche vorausschicken, indem man den Strom E und E_1 schließt und die Versuchsperson auffordert ihn durch Hineinrufen eines Wortes zu unterbrechen. Aber dieses Wort müßte an allen Versuchstagen gleich stark in den Trichter gerufen werden.

Wird nun aber im Verlauf des Versuches hier und da schwächer gerufen, so kommt es oft vor, daß die Stromunterbrechung nicht im Anfang, sondern am Ende des Wortes stattfindet. Ruft man z. B. kräftig „gelb" in den Trichter, so wird der Strom schon durch das Aussprechen des „ge" unterbrochen, ruft man schwächer, so findet die Unterbrechung erst bei b statt. Im letzteren Fall wird die Reaktionszeit für gelb natürlich länger. Bei zu feinem Trichterkontakt werden die Reaktionszeiten leicht zu kurz. Nur durch gute Überwachung der beginnenden und aufhörenden Zeigerbewegung und gleichzeitige Kontrolle des Reaktionswortes durch das Ohr lassen sich diese Fehler einigermaßen vermeiden. Durch die Abnutzung der Elemente kann die Intensität der Beleuchtung merklich abnehmen, was natürlich, wenn der Fehler nicht korrigiert wird, eine Verlängerung der Reaktionszeiten zur Folge hat. Eine wichtige Fehlerquelle liegt in dem Unlustgefühl, das die Versuchsperson empfindet, wenn zwischen einer Reaktion und der nächsten eine ungewöhnlich lange Zeit verstreicht. In den meisten Fällen wird die zweite Reaktion dadurch verlangsamt. Man vermeide z. B., wenn einem eine Zeit sehr lange vorkommt, die Differenz der Chronoskopablesungen auszurechnen.

Es schadet im allgemeinen der folgenden Reaktion viel weniger, wenn man die Versuchsperson kurz fragt, ob sie etwas zu Protokoll zu geben habe. Gibt sie einen Grund für die Verlängerung an, so mache man eine möglichst kurze Notiz oder auch nur ein Fragezeichen, und fahre sogleich mit dem Versuch fort. Eine Fehlerquelle liegt auch im Signal, mit dem der Experimentator die Versuchsperson avisiert. Wenn der Stromschluß nur eine Sekunde nach oder gar gleichzeitig mit dem Signalruf „Jetzt" erfolgt, so hat die Versuchsperson nicht genügend Zeit, ihre Aufmerksamkeit maximal zu konzentrieren. Dadurch wird die Reaktionszeit verlängert und es muß deshalb auf möglichst genaue Einhaltung des Intervalls geachtet werden.

Macht man Versuche mit mehreren Farben, beispielsweise wie

Digitized by Google

in unserem Falle mit 6, so darf man nicht alle 6 Farben der Reihe nach geben, da sich die Versuchsperson erinnert, z. B. 4 Farben schon gesehen zu haben und nun ihre Erwartung nur noch auf zwei Farben gerichtet ist. Diese bestimmter gerichtete Erwartung steigert jenes psychische Phänomen, das Wundt[1]) als apperzeptive Hemmung bezeichnet. Er versteht darunter die Tendenz, die Sprachbewegung so lange zurückzuhalten, bis die Erkennung vollzogen ist. Diese Tendenz verlängert die Reaktionszeit. Der verlängernde Einfluß der fortschreitenden Abnahme der Beleuchtung scheint in unseren Experimenten unwesentlich, denn wie wir später sehen werden, tritt eine fortschreitende Verkürzung der Reaktionszeiten ein. Vielleicht würde diese Verkürzung bei ganz konstanter Beleuchtung noch stärker hervortreten. Von den inkonstanten Versuchsfehlern spielen wohl nur die falschen Chronoskopgeräusche eine Rolle. Sie traten während mehrerer Versuchstage auf, doch machte sich die Störung in gleicher Weise bei Normal- wie Präparatversuchen geltend. (S. u.)

Von den konstanten Fehlerquellen kommen für uns hauptsächlich die Farbe der Beleuchtung und die Wahl des Hintergrundes für die Farbentafeln in Betracht. Ihr Einfluß ist oben mit Rücksicht auf unsere Versuche besprochen.

Als Reizfarben wählte ich für meine Versuche 6 Heeringsche Mattfarben. Sie waren vorher als beinah spektralrein befunden worden. Man tut gut, für diese Versuche kein farbiges Glanzpapier zu benutzen, da durch die Glanzfläche Lichtreflexe entstehen, die stören können.

Durch mehrfache Vorprüfungen hat sich folgende Versuchsanordnung als zweckmäßig erwiesen.

1. Kürzeres Normalexperiment, um neben den subjektiven Angaben der Versuchsperson einen ungefähren objektiven Ausdruck der Tagesdisposition zu gewinnen.

2. Pause von 25 Minuten. Beschäftigung der Versuchsperson in dieser Zeit: Vor einem zweiten Normalversuch Konversation, vor einem Präparatversuch Zubereitung des Infuses, Pulszählen, Konversation.

3. Zweites längeres Experiment, an dem einen Tage mit, an den anderen ohne Präparat. Beim ersten Experiment wurde gewöhnlich jede Farbe 3 mal, beim zweiten 6 mal gezeigt.

Frl. J. war durch vorhergehende psychologische Experimente sehr in Selbstbeobachtung geübt, und begründete eine verlängerte

1) Physiol. Psychologie. 1903. Bd. III. S. 459 ff.

Digitized by Google

Reaktionszeit meist von sich aus, so daß ich bei ihr eine große Anzahl vollständig aus dem gewöhnlichen Rahmen herausfallender Zahlen mit gutem Gewissen streichen konnte, während ich bei den Versuchen von Cl. gezwungen war, ganz außerordentlich vom Mittel abweichende Zahlen mitzunehmen, da kein Grund für die Abweichung angegeben wurde. Als Tageszeit wurde, wie oben erwähnt, für die Versuche von J. 3—5 Uhr nachmittags, für die Versuche von Cl. 5 bis 7 Uhr nachmittags gewählt.

Tabelle I und II (siehe S. 122) geben eine Übersicht über die Versuchstage von J. und Cl. und bedürfen keiner Erklärung.

Es wäre nun pharmakologisch von besonderem Interesse, wenn man den Einfluß des Kaffees und der Kaffeepräparate an Zahlen demonstrieren könnte, die durch gemeinsame Mittelziehung aus den Zahlen von J. und Cl. gewonnen wären. Wollte man nun z. B. sämtliche Versuche mit coffeinhaltigem und coffeinfreiem Kaffee mit sämtlichen zweiten Normalversuchen vergleichen, so würde man eine Reihe schwerer Fehler begehen. An und für sich ist die Vergleichung der zweiten Normalversuche mit den Präparatversuchen richtig, denn beide sind unter ähnlichen Bedingungen angestellt, d. h. nach vorangegangenen 25 Minuten Pause und nach vorangegangenem ersten Normalversuch, aber Vp. J.[1]) steht auf einer höheren Ubungsstufe als Vp. Cl., wie aus einem Vergleich der mittleren Zahlen sämtlicher ersten Normalversuche hervorgeht.

	rot	grün	blau	gelb	weiß	schwarz	
J.	559[2])	590	657	649	603	657	Stellungsmittel. (S. u.)
Cl.	621	694	707	742	715	713	

Es ist höchst wahrscheinlich, daß Cl. bei länger fortgesetzter Übung ebenso kurze Reaktionszeiten gezeigt hätte wie S. Die Vorübungen mit S dauerten ca. 3 Wochen, während die Vorübungen mit Cl. sich auf 3 Tage beschränkten.

Würde man aus sämtlichen zweiten Normalversuchen von J. und Cl. ein Mittel berechnen, so wären, wie aus Tabelle I und II ersichtlich, 11 Versuche von J. und 2 Versuche von Cl. in Berechnung gezogen worden. Da die Versuche von J. kürzere Zeiten liefern, als die Versuche von Cl., so müßten die kürzeren Zeiten notwendig das Übergewicht bekommen. Das wäre nun vollkommen gleichgültig, wenn die Beeinflussung des Mittels immer im gleichen Sinne stattfände.

---

1) Vp. = Versuchsperson.

2) Die Zahlen bedeuten Tausendstelsekunden.

Digitized by Google

Tabelle I. Übersicht der Versuchstage von J.

	18. Juni	20. Juni	21. Juni	23. Juni	24. Juni	25. Juni	30. Juni	1. Juli	2. Juli	4. Juli	5. Juli	6. Juli	7. Juli	8. Juli	12. Juli	13. Juli	14. Juli	15 Juli	26. Juli	27. Juli	28. Juli	30. Juli
Erster Normalvers. . .																						
Zweiter Normalvers. . .		*		*			*	*		*		*		*		*		*		*		*
Kaffeeversuch	*				*	*							*				*					
Coffeinfr. K. ohne Öl .			*						*		*											
Coffeinfr. K. + Öl . .															*				*		*	

Tabelle II. Übersicht der Versuchstage von Cl.

	25. Mai	26. Mai	31. Mai	3. Juni	6. Juni	10. Juni	15. Juni	17. Juni	20. Juni	27. Juni	28. Juni	5. Juli
Erster Normalversuch												
Zweiter Normalversuch		*		*								
Versuch mit Kaffee	*		*		*	*						
Versuch mit coffein- und ölfreiem Kaffee							*	*	*	†		
Versuch mit coffeinfreiem Kaffee + Öl .											*	*

† Versuch mit coffeinfreiem entöltem ungeröstetem Kaffee.

Digitized by Google

Vereinigt man die sämtlichen Kaffeeversuche von J. und Cl. zu einem Mittel, so sind 5 Versuche von J. und 4 Versuche von Cl. daran beteiligt. Hier wird sich der Mittelwert bedeutend mehr den langen Zeiten von Cl. nähern. Die Reaktionszeiten für die Kaffeeversuche werden also verhältnismäßig zu lang. Eine gemeinsame Mittelberechnung der Versuche von J. und Cl. verbietet sich also schon wegen der ungleichen Übungsstufe der beiden Vp. Sie verbietet sich aber auch noch aus einem weiteren Grunde. Sowohl in den Versuchen von J., als in denen von Cl. zeigt sich eine fortschreitende Übung, die sich in einer Verkürzung der Reaktionszeiten ausdrückt. Vergleicht man das arithmetrische Mittel aus den vier ersten Normalversuchen mit dem arithmetischen Mittel der vier letzten Normalversuche, so muß das letztere, falls eine Übungszunahme vorhanden ist, kleinere Zahlen zeigen.

Vp. Cl. zeigt folgende Zahlen:

	rot	grün	blau	gelb	weiß	schwarz
Arithmet. Mittel der 4 ersten Normalvers.	649	745	729	808	786	768
" " " 4 letzten "	563	642	701	686	656	660
Differenz	86	103	28	122	130	108

Vp. J. zeigt folgende Zahlen:

	rot	grün	blau	gelb	weiß	schwarz
Arithmet. Mittel der 4 ersten Normalvers.	588	596	648	690	613	699
" " " 4 letzten "	551	584	659	611	619	634
Differenz	37	12	− 11	79	− 6	65

Für die zwei Ausnahmen bei J. gibt es wohl keine andere Erklärung, als daß für die betreffenden Farben das Übungsmaximum bereits erreicht war. Der Einfluß der Übung auf die verschiedenen Farben wäre einer näheren Untersuchung wert. Diese Übungszunahme zeigen natürlich nicht nur die späten Normalversuche gegenüber den früheren, sondern auch die an den späteren Tagen aufgestellten Präparatversuche gegenüber früheren Präparatversuchen.

Die Tabelle I und II der Versuchstage zeigt uns, daß die Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl bei Cl. und J. später angestellt sind, als die Kaffeeversuche. Deshalb mußten nach dem oben Gesagten die Reaktionszeiten im Vergleich zu denen des Kaffees viel zu kurz ausfallen.

Es ist klar, daß dieser Vorwurf nicht nur die gemeinsame Mittelziehung aus den Versuchen von J. und Cl. trifft, sondern daß

Digitized by Google

auch die nach Individuen getrennte Mittelziehung diesen Übungseinfluß zeigt. Tab. I und II zeigen dem Betrachter, für welche Versuche gemäß der Anordnung der Versuchstage eine verlängerte und für welche eine relativ zu kurze Reaktionszeit zu erwarten ist.

Um den Einfluß der Übung möglichst zu eliminieren, habe ich ein anderes Verfahren angewandt. Es besteht darin, daß man nur Versuche von ungefähr derselben Übungsstufe miteinander vergleicht. Zur Erläuterung dieses Verfahrens dienen wieder Tab. I und II.

Man vergleicht bei J. zunächst das Mittel der ersten Normalversuche vom 20., 23., 30. Juni, 1., 4., 6., 8., 13., 15., 27. und 30. Juli mit dem Mittel der zweiten Normalversuche derselben Tage. Man vergleicht ferner das Mittel der ersten Normalversuche vom 18., 24., 25. Juni, 7. und 14. Juli mit dem Mittel der entsprechenden d. h. an den gleichen Tagen angestellten Kaffeeversuchen; ferner das Mittel der ersten Normalversuche vom 21. Juni, 2. und 5. Juli mit dem Mittel der entsprechenden Versuche mit coffeinfreiem Kaffee ohne Öl, ferner das Mittel der ersten Normalversuche vom 12., 26. und 28. Juli mit dem Mittel der entsprechenden Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl.

Ganz analog verfährt man mit den Versuchen von Cl.

Es wäre richtiger das Mittel der Präparatversuche nur mit dem Mittel der zweiten Normalversuche zu vergleichen, da beide Versuchsreihen unter ähnlichen Bedingungen angestellt wurden. Dies geht jedoch wegen der fortschreitenden Übung nicht an.

Tab. III—VIII (siehe S. 125—127) sind nach den oben angeführten Prinzipien zusammengestellt.

An dieser Stelle muss ich die Definition und den Wert des „Stellungsmittels" besprechen, da ich von dieser Art der Mittelziehung im Folgenden ausgedehnten Gebrauch machen werde.

Das Stellungsmittel wird gewonnen, indem man z. B. die sämtlichen aus der Chronoskopablesung gewonnenen Differenzen d. h. die Reaktionszeiten der Normalversuche für rot der Größe nach ordnet. Dadurch treten die am häufigsten vorgekommenen Reaktionszeiten in der Mitte zusammen. Man sucht nun die in der Mitte der Reihe gelegene Zahl auf. Ist die Anzahl der Reaktionszeiten eine ungerade, so stellt diejenige Zahl das Stellungsmittel dar, von welcher aus die Anzahl der nach oben und unten abweichenden Zahlen gleich groß ist.

Digitized by Google

Beispiel: 635 σ
642 σ
643 σ — Stellungsmittel.
643 σ
644 σ

Ist die Anzahl der Reaktionszeiten eine gerade, so schafft man sich eine solche mittlere Zahl, indem man die beiden Zahlen, zwischen denen nach dem soeben gesagten das Stellungsmittel liegen müßte, zu einem arithmet. Mittel vereinigt.

Das Stellungsmittel hat vor dem arithmetischen Mittel den großen Vorteil nicht so stark von extremen Schwankungen beeinflußt zu werden. Es kann somit bei all den Versuchsreihen angewandt werden, deren Zahlen eine allzugroße mittlere Variation (d. h. mittlere Abweichung vom arithmet. Mittel) haben.

Bei der Betrachtung der Tabellen III—VIII (siehe Seite 126-128) fällt vor allem die Trennung in rot, grün, blau, schwarz einerseits und gelb, weiß andrerseits auf.

Tabelle III. Vp. J. Stellungsmittel.

	rot	grün	blau	schwarz	Reakt.
a Erste Normalversuche	556	592,5	656	658,5	616
a_1 Zweite Normalversuche	570	621	651	633,5	619
a_2 Differenz . . .	— 14	— 28,5	+ 5	+ 25	— 3
b Erste Normalversuche	593	612	675	679	640
b_1 Kaffeeversuche	570	613	643	667	623
b_2 Differenz . . .	+ 23	— 1	+ 32	+ 12	+ 17
c Erste Normalversuche	557	580	622	645	601
c_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee ohne Öl	542	609,5	627	690	617
c_2 Differenz . . .	+ 15	— 29,5	— 5	— 45	— 16
d Erste Normalversuche	544,5	585	658	633	605
d_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl .	540	550	614	614	579,5
d_2 Differenz . .	+ 4,5	+ 35	+ 44	+ 19	+ 25,5

Digitized by Google

Tabelle IV. Vp. J. Arithmetische Mittel.

	rot	grün	blau	schwarz	Reakt.
a Erste Normalversuche	562	594	657	663	619
a_1 Zweite Normalversuche	575	626	652	647	625
a_2 Differenz . .	− 13	− 32	+ 5	+ 16	− 6
b Erste Normalversuche	598	626	719	697	660
b_1 Kaffeeversuche	551	605	662	659	619
b_2 Differenz . .	+ 47	+ 21	+ 57	+ 38	+ 41
c Erste Normalversuche	561	582	616	659	604,5
c_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee ohne Öl	541	630	613	662	614
c_2 Differenz . . .	+ 20	− 48	+ 3	− 3	− 9,5
d Erste Normalversuche	547	593	643	623	601,5
d_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl .	554	568	626	607	589
d_2 Differenz . . .	− 7	+ 25	+ 17	+ 16	+ 12,5

Tabelle V. Vp. Cl. Stellungsmittel.

	rot	grün	blau	schwarz	Reakt.
a Erste Normalversuche	650	720	710,5	731	703
a_1 Zweite Normalversuche	621	728,5	738	713,5	700,5
a_2 Differenz . . .	+ 29	− 8,5	− 27,5	+ 17,5	+ 2,5
b Erste Normalversuche	630	713	738	733	703,5
b_1 Kaffeeversuche	586,5	670	727,5	695	670
b_2 Differenz . . .	+ 43,5	+ 43	+ 10,5	+ 38	+ 33,5
c Erste Normalversuche	594,5	662,5	686,5	693	659
c_1 Versuche mit coffein- u. ölfreiem Kaffee .	587	656	721	706	667,5
c_2 Differenz . . .	+ 7,5	+ 6,5	− 34,5	− 13	− 8,5
d Erste Normalversuche	533	587	624	637	595
d_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl .	517	602	618,5	631,5	592
d_2 Differenz . . .	+ 16	− 15	+ 5,5	+ 5,5	+ 3

Digitized by Google

Tabelle VI. Vp. Cl. Arithmetische Mittel.

		rot	grün	blau	schwarz	Reakt.
a	Erste Normalversuche	632	718	714	751	704
a_1	Zweite Normalversuche	622	754	731	698	701
a_2	Differenz . .	+ 10	− 36	− 17	+ 53	+ 3
b	Erste Normalversuche	656	731	734	745	716,5
b_1	Kaffeeversuche	591	681	731	727	682,5
b_2	Differenz . . .	+ 65	+ 50	+ 3	+ 18	+ 34,0
c	Erste Normalversuche	605	667	691	689	663
c_1	Versuche mit coffein- und ölfreiem Kaffee	588	652	736	697	668
c_2	Differenz . . .	+ 17	+ 15	− 45	− 8	− 5
d	Erste Normalversuche	532	593	634	631	597,5
d_1	Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl .	514	605	624	640	596
d_2	Differenz . . .	+ 18	− 12	+ 10	− 9	+ 1,5

Tabelle VII. Vp. Cl.

		Stellungsmittel			Arithmet. Mittel		
		gelb	weiß	Reakt.	gelb	weiß	Reakt.
a	Erste Normalversuche	798	816,5	807	827	794	810,5
a_1	Zweite Normalversuche	735	747	741	749	764	756
a_2	Differenz . .	+ 63	+ 69,5	+ 66	+ 78	+ 30	+ 54
b	Erste Normalversuche	752	733	742	784	786	785
b_1	Kaffeeversuche	755	737	746	739	739	739
b_2	Differenz . .	− 3	− 4	− 4	+ 45	+ 47	+ 46
c	Erste Normalversuche	716	665	690,5	739	678	708,5
c_1	Versuche mit coffeinfreiem Kaffee ohne Öl	719	707	713	723	682	702,5
c_2	Differenz . . .	− 3	− 42	− 22,5	+ 16	− 4	+ 6
d	Erste Normalversuche	655,5	615	635	653	635	644
d_1	Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl	649	615,5	632	624	619	621,5
	Differenz . .	+ 6,5	− 0,5	+ 3	+ 29	+ 16	+ 22,5

Folgende Beobachtungen und Überlegungen haben dazu geführt:

Digitized by Google

Tabelle VIII. Vp. J.

	Stellungsmittel			Arithmet. Mittel		
	gelb	weiß	Reakt.	gelb	weiß	Reakt.
a Erste Normalversuche	644	602	623	654	604	629
a_1 Zweite Normalversuche	651	590	620,5	652	606	629
a_2 Differenz . .	− 7	+ 12	+ 2,5	+ 2	− 2	0
b Erste Normalversuche	688	598	643	710	625	667,5
b_1 Kaffeeversuche	636	593,5	615	660	595	627,5
b_2 Differenz . .	+ 52	+ 4,5	+ 28	+ 50	+ 30	+ 40
c Erste Normalversuche	666,5	584	625	670	605	637,5
c_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee ohne Öl	648	575,5	612	659	586	622,5
c_2 Differenz . .	+ 18,5	+ 8,5	+ 13	+ 11	+ 19	+ 15
d Erste Normalversuche	619	625,5	622	609	635	622
d_1 Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl	598	654	626	591	649	620
d_2 Differenz . .	+ 21	− 28,5	− 4	+ 18	− 14	+ 2

Die mittlere Variation ist für weiß und gelb größer, als für die übrigen Farben, wie aus einer Übersicht der mittleren Variationen sämtlicher Normalversuche beider Versuchspersonen ohne weiteres hervorgeht:

	rot	grün	blau	gelb	weiß	schwarz
J.	42	34	47	59	58	48,5
Cl.	51	45	47	67	63	48

Dies spricht dafür, daß die weiß- und gelb-Reaktion psychisch kompliziert ist.

Ich machte ferner die Beobachtung, daß die sogen. „Fehlreaktionen“ am häufigsten bei weiß und gelb vorkommen. Wir sprechen von Fehlreaktion, wenn die Versuchsperson nicht den Namen der gezeigten, sondern den irgend einer anderen Farbe in den Trichter ruft. Stellt man die Fehlreaktionen aller Normalversuche zusammen, so findet man

50% Fehlreakt. von weiß und gelb,
40% Fehlreakt. von blau und schwarz,
10% Fehlreakt. der übrigen Farben.

Man könnte nun sagen, wenn man gelb und weiß von den übrigen Farben abtrennt, so könnte man mit dem gleichen Recht auch blau und schwarz abtrennen.

Hatten wir vielleicht für die eine oder andere Farbe erschwerende

Digitized by Google

Versuchsbedingungen? Wir zeigten gelb und weiß auf gelblichem Untergrund und bei gelblicher Beleuchtung, so daß die Unterscheidung vielmehr Intensitäts- als Qualitätsunterscheidung war. Intensitätsunterscheidungen sind erfahrungsgemäß schwieriger als Qualitätsunterscheidungen (siehe Wundt, Physiol. Psych. Bd. III pag. 456) daher wahrscheinlich die vielen Fehlreaktionen, die hohe mittlere Variation.

Es ist kein Grund einzusehen, warum die Unterscheidung von schwarz und blau unter den gegebenen Bedingungen besonders erschwert ist. Da die mittlere Variation dieser Versuche nicht aus dem allgemeinen Rahmen herausfällt, habe ich dieselben mit rot und grün in eine Tabelle gestellt.

Zur Erklärung der Schlußtabellen III—VIII sei kurz folgendes gesagt:

Da, wie weiter oben auseinandergesetzt wurde, nur erste Normalversuche mit zweiten Normalversuchen resp. Präparatversuchen gleicher Übungsstufe verglichen werden, so ist es klar, daß man die Normalversuche a b c d (Tab. III—VIII) einander nicht gleichsetzen kann. Dagegen sind die Differenzen direkt vergleichbar, weil sie nichts anderes ausdrücken, als das Verhältnis einer Versuchsreihe X, zu einer 25 Min. später angestellten Versuchsreihe Y.

Um sich einen rascheren Einblick in die Wirkung eines Präparates auf den Reaktionsvorgang im allgemeinen zu verschaffen, kann man die sämtlichen Farben einer Versuchsreihe zu einem Mittel vereinigen und damit dieselben mathematischen Operationen vornehmen, die man mit den einzelnen Farbenmitteln vornehmen würde. Dieses Verfahren ist auch schon von anderen Autoren angewandt worden. Ich habe es in diesen Tabellen unter Abtrennung von weiß und gelb versucht. Man findet die betreffenden Zahlen jeweilen unter der Rubrik „Reaktion" (Reakt.).

Als Beispiel für dieses Verfahren diene Tab. III Reakt. Die Zahl 616 ist das arithmetische Mittel aus den ersten Normalversuchen a, also aus 556, 592,5, 656 und 658,5. Die Zahl 619 ist das arithmetische Mittel der zweiten Normalversuche a. Die in Tab. III—VIII angewandte Operation besteht darin, daß man die kleinere Zahl von der größeren subtrahiert. Die Differenz erhält das positive Vorzeichen, wenn die obere Zahl größer ist als die untere, im umgekehrten Fall das negative.

Vergleicht man die Reaktionen (Reakt.) von Cl. und J., Tab. III—VI, so fällt vor allem auf, daß der coffeinfreie mit Öl geröstete Kaffee bei Cl. wirkungslos bleibt. Es wäre möglich, daß die stärkere

Digitized by Google

Wirkung bei J. mit der in zwei Versuchen angewandten doppelten Dosis zusammenhängt. Es ist dies umso wahrscheinlicher, da die verkürzende Wirkung des Mittels in einem Versuche vom 12. Juli bei J. nicht deutlich zu Tage tritt. Es ist dies der einzige von den drei Versuchen, der mit der einfachen Dosis angestellt wurde.

Die arithmethischen Mittel sind für diesen Versuch

	rot	grün	blau	schwarz	Reakt.
Normal	555	601	635	632	606
Coffeinfr. Kaffee + Öl .	561	572	670	627	607,5
Differenz . .	−6	+29	−45	+5	−1,5

	weiß	gelb	Reakt.
Normal	571	619	595
Coffeinfr. Kaffee + Öl . .	659	601	630
Differenz . .	−88	+18	−35

Bei Cl. wurde durchweg die einfache Dosis angewandt.

Die Tendenz des zweiten Versuches gegenüber dem ersten wird uns durch das Vorzeichen der Differenz angezeigt. Wie aus den Tab. III—VI hervorgeht, haben die Differenzen a_2 ebensoviel positive wie negative Vorzeichen. Es ist also unsicher, ob die Wiederholung des Versuches nach 25 Min. verlangsamende oder beschleunigende Tendenz hat. Die mittlere Tendenz findet ihren Ausdruck in der a_2 Differenz unter Reakt. Ein ähnliches Bild bieten die Differenzen c_2, so daß eine Einwirkung des coffein- und ölfreien Kaffees kaum anzunehmen ist. Ganz anders verhalten sich die Differenzen b_2, welche mit einer einzigen Ausnahme positives Vorzeichen haben. Die Differenzen d_2 sind bei J. mit einer Ausnahme positiv, bei Cl. bald positiv, bald negativ. Der mögliche Grund ist oben erörtert.

Die Farben weiß und gelb Tab. VII und VIII fügen sich in keiner Weise in den Rahmen, aber da ihre exzeptionelle Stellung genügend dargetan ist, so werden sie kaum als Gegenbeweis gegen die angeführten Wirkungen des Kaffees und des coffeinfreien mit Öl gerösteten Kaffees gelten können.

Da man nun allgemein annimmt, daß das Gefäßsystem sowie das Herz auch auf Kaffee reagiert, so war es von Interesse, die Einwirkung dieser Stoffe auch nach dieser Richtung zu prüfen. Nicolai[1]) hat bei seinen Untersuchungen ebenfalls den Einfluß des Kaffees auf die Zirkulation geprüft und kommt dabei zur Überzeugung, daß der Kaffee erregend auf das Herz wirke und erschlaffend auf die Gefäße. Meine Versuche haben nun allerdings eine ganz andere

1) Der Kaffee und seine Ersatzmittel. Volkshyg. Studie. Braunschweig, Vieweg & Sohn. 1901.

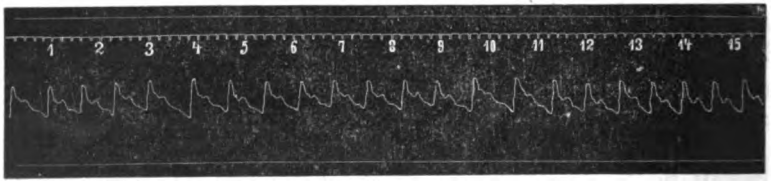
Digitized by Google

Wirkung ergeben, indem ich keineswegs eine Erschlaffung der Gefäße bemerken konnte; der Kaffee übte im Gegenteil eine erregende Wirkung auf die Gefäße aus, während das Herz ziemlich unbeeinflußt zu bleiben schien. Es ist hier nicht der Ort, um auf diese Verhältnisse näher einzugehen, denn es handelt sich ja nur darum, nachzuweisen, welche Stoffe überhaupt einen Einfluß haben. Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß bei einer Versuchsperson zuerst der normale Blutdruck bestimmt und das normale Sphygmogramm aufgenommen wurde. Die Blutdruckbestimmung geschah nach Riva-Rocci, die Pulskurven wurden mit dem Jaquetschen Apparat aufgenommen. Die Versuchsperson behielt während der ganzen Dauer des Experimentes den Apparat an derselben Stelle angeschnallt, damit nicht die mindeste Verschiebung stattfinden konnte.

Sämtliche Versuche wurden an mehreren Personen durchgeführt und da sie alle in demselben Sinne ausfielen, so habe ich nur jeweils ein Beispiel gegeben. Was namentlich auffiel, war der relativ schnelle Eintritt der Wirkungen, gewöhnlich schon nach 20 Minuten.

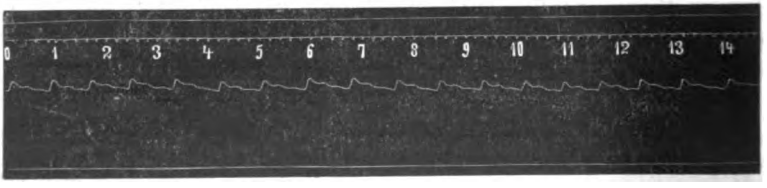
A. Versuche mit Kaffee (Menado).

Fig. 2.



E. G., 23 Jahre alt. Herzgrenzen nicht vergrößert. Herztöne rein. Normalkurve 5 h. 36 m. p. m. Blutdruck 135 mm Hg. Frequenz 80. 5 h. 42 m. p. m. Kaffee $^{15}/_{150}$.

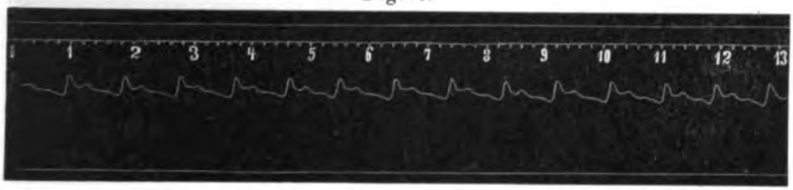
Fig. 3.



Kaffeekurve. 6 h. 19 m. p. m. Blutdruck 140 mm Hg. Frequenz 72.

Digitized by Google

Fig. 4.



Normalkurve. E. G. 5 h. 10 m. p. m. Blutdruck 133 mm Hg. Frequenz 66.
5 h. 35 m. p. m. Kaffee $^{30}/_{200}$.

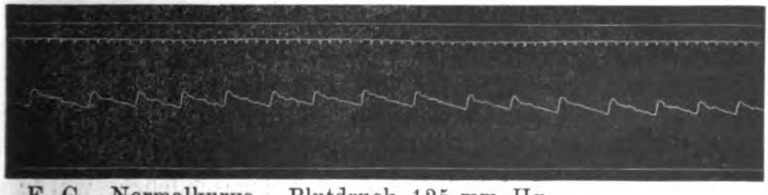
Fig. 5.

6 h. 3 m. p. m. Kaffeekurve. Blutdruck 143 mm Hg. Frequenz 58.

Aus dem Vergleich der Normalkurven mit denen des Kaffees ergibt sich eine deutliche Veränderung am Gefäßsystem, die sich auch beim Betasten des Pulses constatieren ließ, indem derselbe sich deutlich als kleiner und härter erwies. Soweit sich das annähernd aus der Pulskurve schätzen läßt, so scheint diese Beeinflussung proportional zu gehen der Größe der Dosis. Hierbei ist besonders hervorzuheben, daß der arterielle Druck nicht so sehr gesteigert erschien. Da es sich für mich in der vorliegenden Untersuchung nur darum handelt nachzuweisen, welche Stoffe des Kaffees überhaupt eine Wirkung auslösen, so will ich auch nicht näher auf die Deutung der Resultate eingehen, sondern gleich die Versuche mit den anderen Stoffen anschließen.

B. Versuche mit coffein- und ölfreiem Kaffee, wobei nur die doppelte Dosis in Anwendung kam.

Fig. 6.



E. G. Normalkurve. Blutdruck 125 mm Hg.
6 h. Coffein- und ölfreier Kaffee. 24 g / 150 Wasser.

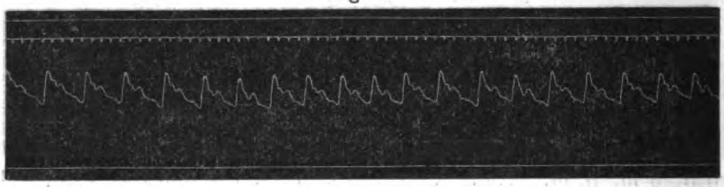
Digitized by Google

Fig. 7.

6 h. 30 m. Blutdruck 123 mm Hg; auch später keine Veränderung.

C. Versuche mit coffeinfreiem Kaffee + Öl.

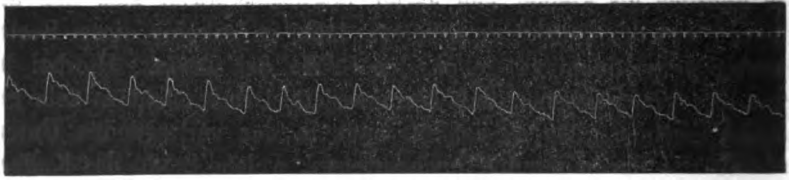
Fig. 8.



E. G. Normalkurve 5 h. 25 m. p. m. Blutdruck 130 mm Hg. Frequenz 80.

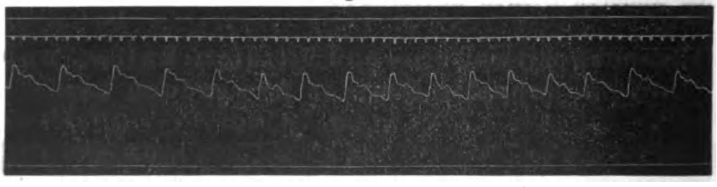
5 h. 33 m. p. m. 26 g coffeinfreier Kaffee + Öl. 200 cm³ Wasser.

Fig. 9.



5 h. 54 m. p. m. Blutdruck 128 mm Hg. Frequenz 77.

Fig. 10.



6 h. 10 m. p. m. Blutdruck 125 mm Hg. Frequenz 77.

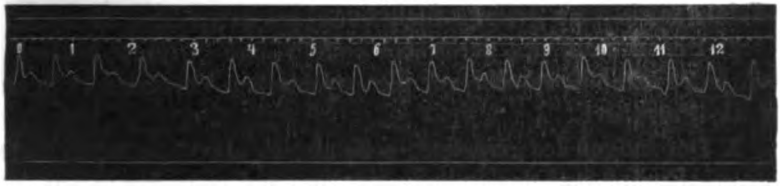
Auch diese Ergebnisse lassen keinen deutlichen Einfluß erkennen, obwohl die doppelte Dosis genommen worden war.

Um nun noch das letzte Beweisglied anzuschließen, wurde ein Versuch mit reinem Coffein gemacht.

Digitized by Google

D. Coffeinversuche.

Fig. 11.

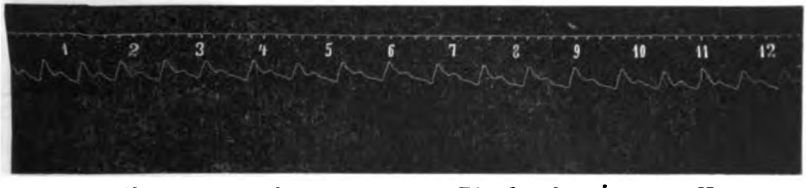


E. G. Normalkurve. 5 h. 36 m. p. m. Blutdruck 128 mm Hg. Frequenz 85.
5 h. 40 m. p. m. 0,15 Coffein pur. / 150 Wasser.

Fig. 12.

6 h. 25 m. p. m. Blutdruck 133 mm Hg. Frequenz 75.

Fig. 13.



Normalkurve. 10 h. 5 m. a. m. Blutdruck 133 mm Hg. Frequenz 86.
10 h. 12 m. a. m. Coffein pur. 0,3/150 Wasser.

Fig. 14.

10 h. 38 m. a. m. Blutdruck 140 mm Hg. Frequenz 80.

Zusammenfassung.

1. Der Aufguß von geröstetem guten Kaffee in einer Menge von 15 g/150 Wasser, verkürzt im allgemeinen die Farbenreaktions-

Digitized by Google

zeit und ruft eine charakteristische Veränderung am Sphygmogramm hervor, die vollkommen identisch ist mit der Wirkung des reinen Coffeins, sowie eine geringe Steigerung des arteriellen Druckes.

2. Der Aufguß des gerösteten coffein- und ölfreien Kaffees ist ohne jeden Einfluß sowohl auf die psychischen Vorgänge, wie auch auf die Pulskurve.

3. Der Aufguß des gerösteten coffeinfreien aber ölhaltigen Kaffees ist ohne Einfluß auf das Sphygmogramm und den Blutdruck, läßt dagegen in großen Dosen eine Verkürzung der Reaktionszeit erkennen. Diese Wirkung kommt bei Beurteilung der Kaffeewirkung gar nicht in Betracht, da ja bei diesen großen Dosen die Coffeinwirkung bei weitem alles übertönen würde.

Digitized by Google

X.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die Wirkung des Adrenalins auf die Hautdrüsensekretion des Frosches.

Von

Dr. **Rud. Ehrmann.**

Die Wirkung des Adrenalins auf die Drüsentätigkeit beim Säugetier ist von Langley[1]) entdeckt worden. Er konnte einen starken Einfluß auf die Submaxillar- und die Tränendrüse feststellen.

In bezug auf den Angriffspunkt ermittelte Langley an der Speicheldrüse, daß jene Wirkung, auch noch nach Herstellung einer Degeneration ihrer postganglionären symphatischen Fasern, sowie nach Lähmung der Cordaendigung durch Atropin eintrat. Erst nach großen Atropindosen blieb die Adrenalinwirkung aus; jedoch wäre sie, wie Langley meint, bei Zufuhr entsprechend größerer Quantitäten seines Nebennierenextraktes doch noch zu Tage getreten, da die beiden Substanzen nach Langley's Ansicht als Antagonisten am gleichen, vorläufig noch unbekannten Angriffspunkte wirkend gedacht werden müssen.

Zu dieser Beeinflussung der Drüsentätigkeit durch Adrenalin soll das Folgende einen weiteren Beitrag geben.

Nach Adrenalininjektionen in die Lymphsäcke und in die Muskulatur von Fröschen zeigte sich eine mit wachsender Konzentration der Lösung gesteigerte Hautdrüsentätigkeit. Um diese Erscheinung zu untersuchen, wurde Temporarien und Eskulenten die Kloake unterbunden, dann wurde Adrenalin injiziert und die gut abgetrockneten Tiere unter Glasglocken bis zum nächsten Tage belassen, an dem das in den Gefäßen angesammelte Hautsekret alsdann abgemessen wurde. Die Kontrollfrösche stammten aus dem gleichen Wasserbehälter wie die Versuchstiere und erhielten jeweils die gleiche Menge physiologischer Na Cl Lösung injiziert.

---

1) Langley, Observ. on the physiol. action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of Phys. XXVII. 237. 1901.

Digitized by Google

Bei den Tieren, die Adrenalin erhalten hatten, zeigte sich nun die Hautausscheidung beträchtlich vermehrt. Im Sekret war weder durch chemische, noch durch biologische Methoden Adrenalin nachzuweisen. Im Harn aus der Harnblase ebenfalls nicht.

Durch Atropin wurde die Adrenalinsekretion nicht unterdrückt. Das ausgeschiedene Hautsekret zeigte sich stark viskös und war atropinhaltig[1]); denn das durch Muskarin zum Stillstand gebrachte Herz gefensterter Eskulenten wurde durch das Sekret von Tieren mit Adrenalin-Atropin-Injektion wieder auf die frühere Pulszahl gebracht und erfuhr durch daran anschließendes Aufträufeln einer 2% Atropinlösung keine weitere Beschleunigung mehr. Sekret von Fröschen, die nur Adrenalin erhalten hatten, zeigte keine Wirkung auf das Muskarinherz. Zwei Versuchsbeispiele mögen das Gesagte belegen.

Versuch I.

Unter 4 Glasglocken A, B, C, D werden je 2 Frösche mit unterbundener Kloake gesetzt. Adrenalin wird als Suprareninum hydrochloricum 1 : 1000; Atropinum sulfuricum als 2,5 % Lösung gegeben.

	A	B	C	D
25. Nov. 1904. 12 a. m. Injiziert wurden:	1 ccm phys. NaCl	0,5 ccm Supr. 1/1000 0,5 " phys. NaCl	0,5 ccm Supr. 1/1000 0,5 " Atrop. 2,5 %	0,5 ccm phys NaCl 0,5 " Atrop. 2,5 %
26. Nov. 1904. 10 a. m. Es waren secerniert:	0 ccm	5,5 ccm schaumig	5,75 ccm viskös	0 ccm

Also ist durch Adrenalin eine beträchtliche Hautsekretion hervorgerufen (B und C), welche auch durch Atropin nicht zu unterdrücken war (C).

Dann werden die Herzen zweier gefensterter Eskulenten mit Muskarin behandelt und alsdann das eine mit Sekret B, das andere mit Sekret C beträufelt.

Zeit	Gefenstertes Eskulentenherz I.		Gefenstertes Eskulentenherz II.	
10 55	—	20 Pulse	—	24 Pulse
10 59	Muskarin		Muskarin	
11 30	—	2 "	—	2 "
11 31	Sekret B		Sekret C	
11 36	—	1 "	—	20 "
11 40	—	0 "	—	21 "

Man sieht, daß das Sekret C die physiologische Wirkung des Atropins zeigt.

1) Auch bei Injektion von Pilocarpin und Atropin ließ sich nachweisen, daß das Atropin dann durch die Haut ausgeschieden wurde.

Digitized by Google

Versuch II.

Die gleiche Anordnung wie bei Versuch I.

	A	B	C	D
1. Dez. 1904. 12 a. m. Injiziert wurden:	1 ccm phys. NaCl	0,5 ccm Supr. $^1/_{1000}$ 0,5 » phys. NaCl	0,5 ccm Supr. $^1/_{1000}$ 0,5 » Atrop. 2,5 %	0,5 ccm phys. NaCl 0,5 » Atrop. 2,5 %
2. Dez. 1904. 10 a. m. Es waren sezerniert:	Nicht meßbar. Tiere feucht.	8,5 ccm	10 ccm	0 ccm Tiere trocken.

Durch Adrenalin ist also eine starke Hautdrüsentätigkeit hervorgerufen, und zwar auch an den atropinisierten Tieren.

Nach den beigefügten Versuchsprotokollen scheint die angewandte Atropinmenge (12,5 mg) trotz der geringen Adrenalindosis (0,5 mg) nicht nur die Sekretion nicht gehemmt, sondern eher sogar etwas gesteigert zu haben. In anderen Fällen wieder sezernierten die Adrenalin-Atropin-Tiere etwas weniger als die Adrenalintiere.

In keinem Falle aber gelang es mir, solche Adrenalindosen, die überhaupt noch eine meßbare Sekretion hervorzurufen im stande waren, durch große Atropingaben (25 mg) zu paralysieren, selbst nicht durch Gaben, die schon erhebliche Giftwirkungen hervorriefen. An den Hautdrüsen des Frosches zeigen daher Atropin und Adrenalin keinen doppelseitigen Antagonismus.

Ergebnis:

Adrenalin ruft bei Fröschen eine starke Steigerung der Hautsekretion hervor. Durch Atropin läßt sich diese Drüsenwirkung nicht unterdrücken. Das injizierte Atropin wird durch die Hautdrüsen zur Ausscheidung gebracht.

Digitized by Google

XI.

Aus der medizinischen Universitätsklinik (Prof. Quincke) zu Kiel.

Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes.

Von

Dr. Külbs.

Nach einem im physiologischen Verein zu Kiel am 3. Dezbr. 04 gehaltenen Vortrag.)

(Mit 8 Abbildungen.)

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Nebennierenextraktes ist schon ziemlich lange bekannt und mußte nach den Untersuchungen von Josué[1]) und Livon[2]) auf einen peripheren Spasmus im Gefäßsystem bezogen werden. Alle Versuche mit dem auf verschiedene Weise gewonnenen Extrakt hatten sich bis 1903 auf die nach einmaliger Injektion auftretenden Zirkulations-, Respirations- oder Urinveränderungen beschränkt. Im November 1903 publizierte Josué[3]) dann eine Arbeit, in der er nachwies, daß durch fortgesetzte intravenöse Injektionen von Nebennierenextrakt man bei Kaninchen Verkalkung und Atherombildung in der Aorta erzeugen kann. Josué fand in der Aorta umfangreiche calcificierte Herde, teilweise flach, teilweise aneurysmaähnlich sich ausbuchtend, zugleich eine Dilatation des Herzens. Er führte die Veränderungen auf einen spezifisch toxischen Einfluß auf die Arterien zurück, vielleicht begünstigt durch die blutdruckerhöhende Wirkung.

Die Nachprüfung dieser interessanten Tatsache durch Erb[4]) und Rzentkowsky[5]) hatte dieselben Ergebnisse. Unter diesen

1) Josué, Progrès med. 1903.

2) Livon, Comptes rend. des séances de la soc. de biol. 1903. No. 7; siehe auch Mamlock, Zusammenfassende Übersicht über das Adrenalin. Zeitschr. f. diätet. u. physikal. Therapie Bd. VI u. VII.

3) Josué, La presse médicale. XI. 1903.

4) W. Erb jun., Verhandlung des Kongresses für innere Medizin. Leipzig 1904.

5. v. Rzentkowsky, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Bd. XXXI.

Digitized by Google

ist besonders erwähnenswert, daß Erb bei einem Tiere nach 60 Injektionen eine Paraplegie beider Hinterbeine fand.

Um mich von den eigentümlichen Veränderungen am Kaninchen zu überzeugen, machte ich Versuche mit intravenösen, intratrachealen und subkutanen bezw. intramuskulären Injektionen.

Verwendet wurden mittelschwere und schwere Kaninchen von 1500 bis 3000 g und die Organe in Müller-Formalin, 4 proz. Formalin oder Alkohol gehärtet, in Celloidin oder Paraffin eingebettet. Die Färbung der mikroskopischen Präparate geschah mit Haemalaun-Eosin, nach van Gieson, mit Weigerts elast. Faserfärbung.

I. Intravenöse Injektionen.

Es wurden injiziert in die Ohrvene 0,1—12,8 ccm Adrenalin und 3,4—10,9 ccm Suprarenin.[1])

Über die Zahl der Injektionen und die injizierten Einzeldosen gibt die Tabelle (s. S. 141 u. f.) Aufschluß. Die längste Lebensdauer bei einer Injektion von 0,25—0,6 ccm jeden 3. Tag betrug 177 Tage, also fast 6 Monate.

Makroskopisch zeigte sich unmittelbar nach der Injektion eine deutliche Verengerung des vorher parallgefüllten Venenlumens. Diese Verengerung war oft so stark, daß das Gefäß nur noch eben erkennbar und ein Verschluß des Stichkanals unnötig war. War dieselbe Vene häufiger benutzt, so fühlte sich der Gefäßstrang hart an und bei der Injektion peripher von diesem harten Strang sah man, wie das injizierte Adrenalin die bei wiederholten Injektionen immer deutlicher hervortretenden Collateralen durchlief. — Den Herzstoß fühlte man deutlich langsamer werden, die Atmung blieb anfangs unverändert, war in einzelnen Fällen unregelmäßig, tief, um dann zu sistieren. Wurden die Tiere darauf in den Käfig gesetzt, so machte es den Eindruck, als wenn sie sehr ermattet wären. Sehr oft lagen sie einige Minuten mit ausgestreckten Beinen, dabei sah man eine deutlich beschleunigte Atmung oft bis über 200. Eine häufigere Kontrolle des Herzstoßes zeigte auch zeitweise eine geringe Pulsbeschleunigung an. 10—15 Minuten später ließen diese Erscheinungen nach, die Tiere bewegten sich und fraßen.

In 7 unter 13 Fällen traten ca. 2 bis 5 Minuten nach der Injektion folgende Erscheinungen auf. Die Tiere wurden sehr unruhig, sprangen an der Wand des Käfig hoch, bekamen darauf klonische Zuckungen in vorderen und hinteren Extremitäten. Die Zuckungen dauerten ungefähr 1/2 Minute an und gingen gewöhnlich

1) Adrenalin: Park Davis & Co. (1 : 1000). Suprarenin: Höchster Farbwerke (1 : 1000).

Digitized by Google

Tabelle I (intravenös).

Nr.	Injizierte Menge insgesamt in ccm	Zahl der Injektionen	Lebensdauer von der ersten Injektion an gerechnet	Tod	Herz- und Gefäßsystem	Übrige Organe
Adrenalin						
I	0,1	1 Inj.	Mittelgroß, fraus.	Tod unter Lungenödem. Krämpfen 3—4 Min. nach Inj.	Herz und Aorta o. B.	Lungenödem. Hyperämie d. Leber, Nieren. Punktförmige u. streifenförmige Blutung. i. Zwerchfell, Herzmuskel, Thymus, Pleura
II	0,25	1 „	„	„	„	„
III	0,5	1 „	„	Tod 12 Min. nach der Injektion.	Freilegung des Herzens.	—
IV	0,5	1 „	„	Tod 22 Min. nach der Injektion.	„	—
V	1	1 „	—	Tod nach 4 Std.	—	Hyperämie aller Organe.
VI	1	1 „	„	Tod nach 6 Std.	—	Hyperämie aller Organe.
VII	1,25	5 × 0,25 tägl.	Mittelgroß, fraus. 5 Tage.	Tod 5 Min. nach der letzten Inj., unter Krämpfen, Lungenödem.	Herz und Aorta: auch mikroskopisch nichts Besonderes.	Lungenödem. St. Hyperämie parenchym. Organe.
VIII	2,5	10 × 0,25 tägl.	Groß, Rasse? 10 Tage.	Tod 5 Min. nach der letzten Inj., Krämpfe, Lungenödem.	Geringe ovale Trübung auf der Höhe des arcus Aortae.	Hyperämie: Milz, Pankreas, Niere, Leber, Lungenödem. Blutungen in der Nebennierenrinde.
IX Fig. 2.	3,5	7 × 0,5 jeden 3. Tag.	Mittelgroß, fraus. 21 Tage.	Tod unter Krämpfen, Lungenödem, 3½ Min. nach der Injekt.	Ziemlich erhebliche Verkalkung (teilw. plattenförmig, teilw. kleine Auflagerungen.) bis a. Zwerchfellhöhe.)	Lungenödem. Hyperämie der parenchym. Organe.
X Fig. 5.	4,1	16 × 0,1 — 0,3 jeden 2. Tag.	Groß, Rasse? 32 Tage.	Tod spontan. Wird ca. 6 Stdn. nach der letzten Injektion tot gefunden.	Hochgradige Verkalkungen u. Aneurysmabildungen a. d. Aorta (Leiminjektion).	Ziemlich erhebliche Hyperämie der parenchym. Organe (besonders Leber, Nieren).
XI	5,0	16 × 0,3 — 0,5 tägl.	Groß, Rasse? 16 Tage.	Tod unt. Lungenödem, Krämpfen. 5 Min. nach der Injektion.	1½ cm großes Aneurysma am Arcus der Aorta. Aorta descendes: Geringe streifenförmige Wandverdickungen.	Hyperämie. Leber, Pankreas, Niere.
XII Fig. 4.	12,8	31 × 0,25 — 0,6 jeden 2. Tag.	Groß, Rasse? 62 Tage.	Tier fällt um 2 Min. nach Injektion im Käfig.	Aneurysma dissecans. Ausgedehnter calcifizierter Herd am Arcus, mehrere kleinere an der absteigenden Aorta.	In der Pleura beiderseits 15—20 ccm geronnenes Blut. Im Mediastinum reichliche blutige Durchtränkung. Blutungen: Nebennierenrinde. Milz: Blutextravasate.

Digitized by Google

Nr.	Injizierte Menge insgesamt in ccm	Zahl der Injektionen	Lebensdauer von der ersten Injektion an gerechnet	Tod	Herz- und Gefäßsystem	Übrige Organe
Suprarenin						
XIII	3,4	16 × 0,25 — 0,4 täglich	Groß, franz. 16 Tage.	Tod 5 Min. nach der Injektion. Krämpfe. Lungenödem.	Ausgedehnte Verkalkung. Eliptische Ausbuchtungen in der Aorta.	Hyperämie. Leber. Niere. Milz.
XIV	5,1	18 × 0,3 — 0,5 täglich.	Mittelgroß, Rasse? 18 Tage.	Tod unter Lungenödem. Krämpfe.	Mäßig starke Verkalkungen und Verdickungen der Aortenwand.	Hyperämie der parenchym. Organe. Lungenödem. Blutungen in Nebennierenrinde.
XV	7,8	22 × 0,25 = 0,5 jeden Tag	Groß, Rasse? 22 Tage.	Tod spontan. Lähmung, linkes Bein nach der V., beide Hinterbeine nach der IX. Inj. Tod 12 Stdn. nach der XII. Inj.	Starke plattenförmige Verkalkung d. Aorta, bis Teilungsstelle. Aneurysma am Arcus.	Cystitis. Blutextravasate. Milz u. Nebennierenrinde. Rückenmark: degenerative Veränderungen der Hinterstränge. Gehirn: o. B.
XVI Fig. 1.	10,9	59 × 0,25 = 96 jeden 3. Tag.	Groß, Rasse? 177 Tage.	Tod durch Nackenschlag. Nach der XII. Inj. linkes Hinterbein teilweise gelähmt.	Ziemlich ausgedehnte calcificierte Herde mit aneurysmatischen Ausbuchtungen. Größeres Aneurysma am aufsteigenden Schenkel.	Makroskopisch keine Besonderheit. Mikroskopisch: reichliche Blutextravasate in d. Milz. Im Rückenmark (Lendenmark) degenerative Veränderungen. Gehirn frei.

in eine ausgedehnte Streckung der Extremitäten und des Rückens mit nach hinten gebeugtem Kopf über. Blutiger Schaum trat aus Nase und Mund, der Herzschlag sistierte. Die in zweien dieser Fälle sofort vorgenommene Sektion zeigte den linken Ventrikel fest kontrahiert, den rechten schlaff und weit. Durch mechanische Reizung des Herzmuskels konnten Kontraktionen nicht mehr ausgelöst werden.

Diese Symptome wurden bei einigen Tieren schon nach der ersten Injektion (Tier I, II), bei anderen (Tier VII, VIII) erst später ausgelöst, nachdem eine Reihe gleichstarker Dosen vertragen worden waren.

Beim Tiere XV stellte sich nach 5 Injektionen à 0,25 eine Lähmung des linken Beines, nach weiteren 4 Injektionen eine Lähmung beider Beine ein. Das Tier starb 22 Tage nach der ersten, 12 Stunden nach der letzten Injektion.

Nach 12 Injektionen à 0,25 — 0,4 Suprarenin beobachtete ich beim Tiere XVI eine Lähmung des linken Hinterbeins.

Mikroskopisch fanden sich degenerative Systemerkrankungen des Lendenmarks, speziell der Hinterstränge, über die ich später berichten werde.

Digitized by Google

Drei der Versuchstiere bekamen während der Injektionsreihe Junge, welche in einem Falle sämtlich tot geboren wurden, in den anderen Fällen 1—2 Tage alt starben. Es muß dahingestellt bleiben, ob diese Tatsache mit der Adrenalindarreichung im Zusammenhang steht oder nicht.

Die Sektion ergab in den Fällen, in denen die Tiere kurz nach den Injektionen starben, stets ein ausgesprochenes Lungenödem, in mehreren Fällen punkt- und streifenförmige Blutungen in Zwerchfell, Thymus und Herzmuskel und subpleurale Ekchymosen. Bei einigen Tieren fanden sich in den Nebennieren Rinden, streifenförmige hämorrhagische Herde, in der Marksubstanz dunkle Erweichungsherde. Immer bestand eine ausgesprochene Hyperämie der parenchymatösen Organe.

Beim Kaninchen XII (Lebensdauer 62 Tage. Injektion von 31 × 0,25 — 0,6 Adrenalin. Zusammen 12,8 ccm) trat der Tod 2 Minuten nach der Injektion ohne besondere Erscheinung ein. Das Tier fiel um und wenige Sekunden darauf sistierte die Atmung, war ein Herzstoß nicht mehr zu fühlen. Die sofort vorgenommene Sektion ergab: Frisch geronnenes Blut in größeren Mengen in beiden Pleurahöhlen und das ganze Mediastinum blutig imbibiert. Die Blutung war erfolgt durch einen Riß der Wand eines bis zur Teilungsstelle der Aorta reichenden Aneurysma dissecans.

Die Veränderungen am Zirculationsapparat waren bei allen längere Zeit behandelten Tieren folgende: Auf der Höhe des Arcus der Aorta sah man bei dem Tiere VIII (10 × 0,25 Adrenalin täglich, Lebensdauer 10 Tage) mehrere ovale Trübungen und Wandverdickungen, teilweise in der Mitte etwas vertieft, von 1—2 ccm Länge.

Bei den Tieren IX—XVI bestanden die Veränderungen bei einer injizierten Gesamtmenge von 3,4 — 12,8 ccm und einer Lebensdauer von 16 Tagen bis 6 Monaten in mehr oder weniger großen rundlichen oder elliptischen aneurysmaähnlichen Ausbuchtungen, deren Rand etwas erhaben war und in deren Grund intensiv weiß gefärbte unregelmäßig conturierte Flecke auffielen. Zwischen diesen sehr auffallenden Wandveränderungen lagen meistens mehrere kleine, bis 2 mm große Erhabenheiten, wie sie oben beim Tiere VIII beschrieben wurden. Sowohl diese, wie der wallartige Rand und der fleckigweiße Grund fühlten sich hart und spitzig an. In zwei Fällen (XI und XV) bestand eine ziemlich erhebliche rundliche Wandausbuchtung über den Aortenklappen.

Beim Kaninchen IX und XI war die ganze Aorta ungefähr bis zur Teilungsstelle folgendermaßen verändert. Die Wand war durch

Digitized by Google

viele größere und kleinere, oft rechtwinklige Platten gebildet, die zum Teil nach außen konvex gebogen waren, sich sehr hart und spröde anfühlten und bei der Berührung leicht absprangen (s. Fig. 2).

Fig. 1.

Fig. 2.

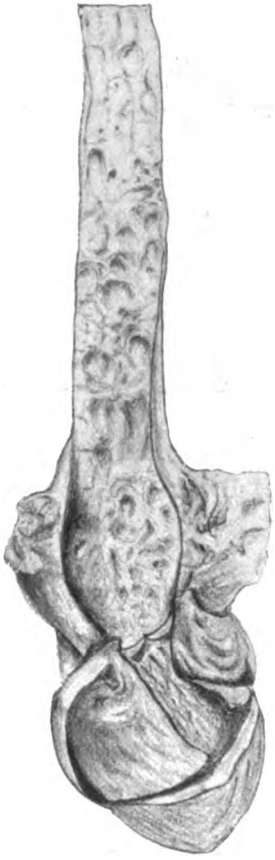


Fig. 1. Herz und Aorta vom Tier Nr. XVI, intravenös 10,9 ccm Suprarenin. Lebensdauer 6 Monate.

Am Arcus und absteigenden Ast mehrere längliche aneurysmatische Vertiefungen teilweise mit hellerem, sich hart und spitzig anfühlendem Grund, teilweise aus aneinandergereihten, stecknadelkopfgroßen, runden Vertiefungen sich zusammensetzend. Der Rand erhaben, starr.

Fig. 2. Herz und Aorta vom Tier Nr. IX (franz.), intravenös 3,5 ccm Adrenalin. Lebensdauer 21 Tage.

Größere aneurysmatische Ausbuchtung am aufsteigenden Ast der Aorta. Die ganze Aorta eingenommen von kleineren und größeren, teilweise rundlichen Ausbuchtungen mit erhabenem Rand, teilweise plattenförmigen, pergamentähnlich sich anfühlenden Resistenzen.

Digitized by Google

An den mittleren Gefäßen (Carotis, Cruralis) ließen sich makroskopische Wandveränderungen nicht nachweisen.

Am Herzen fiel oft die relative Dicke der Muskulatur des linken Ventrikels auf. Der Herzmuskel war zumeist von normaler Zeichnung, die Klappen waren stets intakt.

Mikroskopisch charakterisieren sich die Gefäßveränderungen folgendermaßen: Die Trübungen bestehen aus Nekrosen der Mediaelemente. Man sieht hier auf größere oder kleinere Strecken die glatten Muskelfasern der Media total nekrotisch, die elastischen Fasern aneinander gedrängt (s. Fig. 3). In der Umgebung findet sich oft eine Reizung und Vermehrung der Zellkerne. An die Stelle der Kernzerfallsprodukte treten später Einlagerungen amorpher Massen, die mikrochemisch mit Schwefelsäure als Kalk erkannt werden (s. Fig. 4). Die elastischen Fasern sind teilweise gestreckt und an einandergeklebt, teilweise in viele kleine Lamellen aufgefasert, teilweise direkt geknickt, auf kleinere oder größere

Fig. 3.

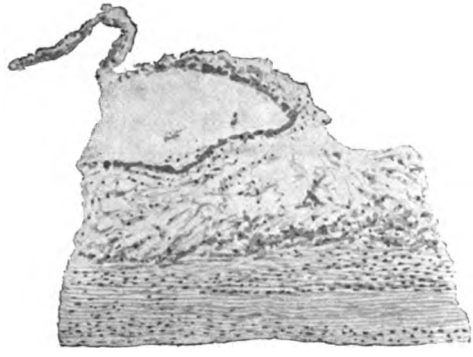


Fig. 3. Zeiß A. Ocular 4. Häm.-Eosin. Nekrotischer Kernzerfall der Media.

Fig. 4.

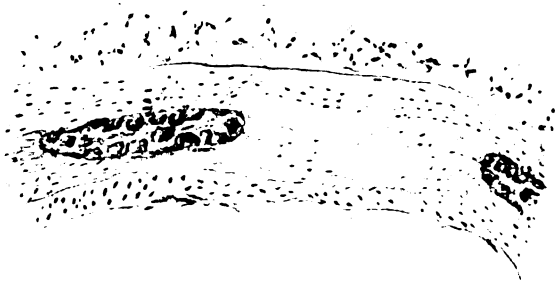


Fig. 4. Zeiß D. D. Ocular 4. In einem nekrotischen Herd Kalkablagerung. Ziemlich erhebliche Intimawucherung.

Digitized by Google

Strecken in der Continuität getrennt (s. Fig. 5). Die Media zeigt makroskopisch schon bedeutende Differenzen in ihrer Dicke, die sich

Fig. 5.

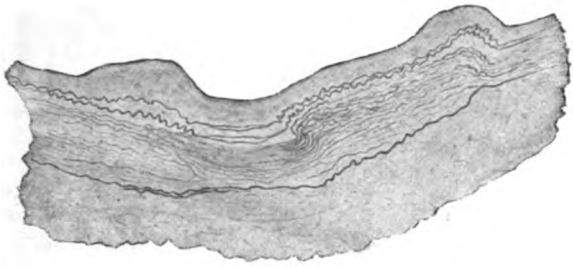


Fig. 5. Tier Nr. IX Elastische Faserfärbung (Weigert). An zwei Stellen Streckung, Zerstückelung und Aneinanderkleben der elastischen Fasern mit Verschmälerung der Media und Verdickung der Intima.

besonders gut an der mit Leim injizierten Aorta beobachten lassen (s. Fig. 6). Intima-Endothel-Vermehrungen geringen Grades bilden sich fast immer über der nekrotisch zerfallenden Media. Die Adventitia und Vasa vasorum ließen etwas besonderes nicht erkennen.

An den mittleren Gefäßen (Carotis, Cruralis, Nierengefäßen) findet sich mikroskopisch eine relativ sehr dicke Media bei einem deutlich klaffenden Lumen. Nekrosen und Kalkablagerungen waren nicht zu finden.

Bei dem Tiere XII (Aneurysma dissecans) zeigen sich an der Rupturstelle die Intima und Media durchtrennt, die Adventitia in der ganzen Ausdehnung des Gefäßes abgehoben durch eine homogene Substanz, die hie und da noch Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen erkennen läßt und ziemlich reichlich in Zerfall begriffene weiße Blutkörperchen aufweist (s. Fig. 7 auf nächster Seite).

Fig. 6.

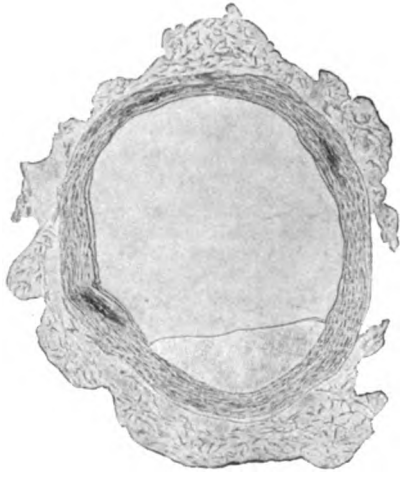


Fig. 6. Aorta absteigender Ast vom Tier Nr. X, intravenös Adrenalin 4,1 = 16×0,1 — 0,3. Lebensdauer 32 Tage. Leiminjektion. Das Lumen ausgefüllt von Leimmasse. Auffällig d. Größendifferenzen der Wand. In der Media Kernschwund und Verkalkungen.

Digitized by Google

Die parenchymatösen Organe weisen eine oft sehr erhebliche Hyperämie auf, besonders die Leber. Ausgedehnte Blutungen in der Peripherie der Leberläppchen und Nekrosen der Leberzellen sieht

Fig. 7.

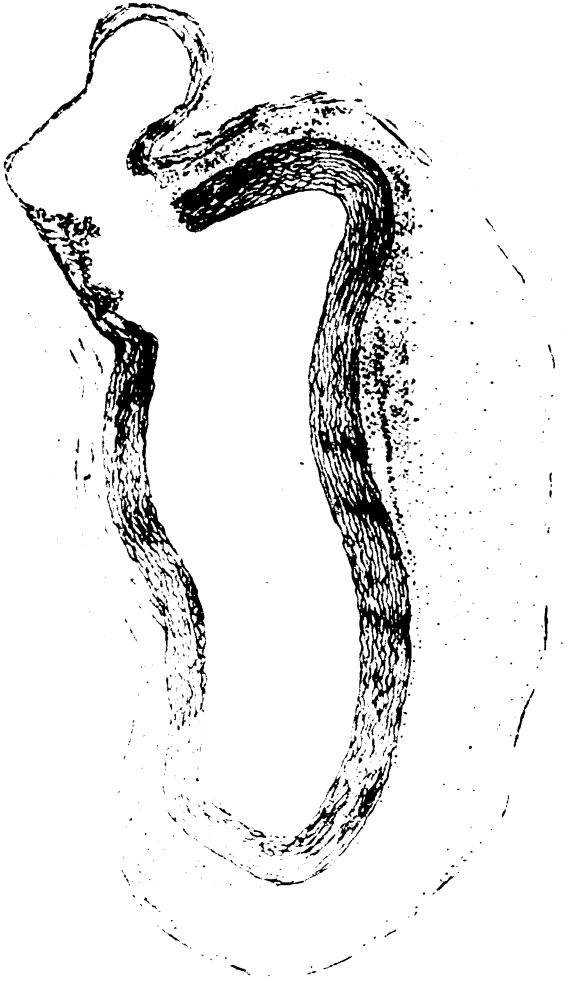


Fig. 7. Aorta unterhalb des Arcus vom Tier Nr. XII, intravenös Adrenalin 12,8 = 31 × 0,25 — 0,6. Lebensdauer ca. 2 Monate.
Weigerts elastische Faserfärbung, Intima und Media durchtrennt einzelne Gewebsfetzen der Media noch anhaftend. Zwischen Media und Adventitia eine homogene Substanz, durchsetzt von Leukocyten-Zerfallsprodukten. Adventitia zerrissen.

Digitized by Google

Tabelle II.

Nr.	Injicierte Gesamtmenge in ccm	Zahl der Injektionen	Lebensdauer von der ersten Injektion an gerechnet	Tod	Herz- und Gefäßsystem	Übrige Organe
Intratracheal Adrenalin						
XVII	0,5	2 × 0,25 täglich.	Mittelgroß, franz. 2 Tage.	Tod 2 Minuten nach der zweiten Injektion mit Krämpfen. Lungenödem. Opisthotonus.	Aortenwand: o. B.	Lungenödem, Hyperämie: Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Blutungen: Herzmuskel, Zwerchfell, Thymus.
XVIII	1,8	7 × 0,05 — 0,3 täglich.	Mittelgroß, franz. 7 Tage.	Tod spontan. ca. 12—15 Stdn. nach der letzten Injektion.	Aortenwand: o. B.	Kein Organbefund.
XIX	3,4	11 × 0,1 — 0,4 jed. 2. Tag.	Mittelgroß, franz. 22 Tage.	Tod 3 Minuten nach der letzten Injektion unter Lungenödem. Opisthotonus.	Aorta, leichte streifenförmige Trübung am Arcus. Arteria pulm. o. B.	Hyperämie, Leber, Nieren, Blutungen, Thymus, Nebennieren.
XX	4,6	16 × 0,1 — 0,3 jed. 2. Tag.	Groß, Rasse? 32 Tage.	Tod spontan.	Aorta: aufsteigt. Schenkel, bohnengroßes, verkalktes Aneurysma. Mehrere längliche oder runde in der Mitte vertiefte Verdickungen.	An den parenchym. Organen nichts Besonderes.
XXI	14	39 × 0,25 — 0,5 jed. 2. Tag.	Groß, franz. 78 Tage.	Tod durch eitrige Mediastinitis und sekundärer Meningitis.	In der Aorta, besond. am Arcus mehrere bis 3 mm lange verdickte und verkalkte Stellen. 1 1/2 ccm lang., schmales Aneurysma,	Makroskopisch, Meningitis, eitrige Mediastinitis.
Adrenalin Subcutan.						
XXII	3,0	10 × 0,1 — 0,5 jed. 2. Tag.	Groß, Rasse? 22 Tage.	Tod durch Nackenschlag.	An Herz und Gefäßen keine Besonderheiten.	Nekrosen an den Injektionsstellen, kein Organbefund.
Intramusculär musc. glutaeus.						
XXIII	5,2	19 × 0,25 — 0,5 jed. 2. Tag.	Groß, Rasse? 39 Tage.	Tod durch Nackenschlag.	"	In der Glutäalmuscul. nichts Besonderes, kein Organbefund.
XXIV	21,0	42 × 0.5 jed. 2. Tag.	Groß	Tod durch Nackenschlag.	"	"

Digitized by Google

man bei den Tieren, die kurz nach der Injektion starben, oft. Dort wo ein Lungenödem bestand, finden sich auch mikroskopisch die Alveolarräume mit roten und weißen Blutkörperchen und serösen Massen angefüllt, reichlich rote Blutkörperchen in kleinen und großen Bronchen.

Mehr oder weniger ausgedehnter Austritt von roten Blutkörperchen aus den Gefäßen zwischen die Muskelfibrillen des Zwerchfells und des Herzmuskels beobachtete ich häufiger (s. Tab.)

In der Milz konnte ich in drei Fällen (XI, XV, XVI) innerhalb der Follikel herdförmige Ablagerungen von klumpenförmig zusammengeballten roten Blutkörperchen oder von Blutfarbstoff nachweisen. Mit Schwefelammonium gaben die Organe eine starke, allerdings ziemlich diffuse Eisenreaktion. Die Blutungen in der Rinde der Nebennieren zeigten eine streifenförmige Anordnung und zum Teil intakte, zum Teil in Zerfall begriffene rote Blutkörperchen.

II. Intratracheale Injektionen.

Ich injicierte 0,5—14,0 ccm Adrenalin. Die Lebensdauer betrug 2—78 Tage (cf. Tabelle S. 148).

Der Einstich erfolgte circa 1 Fingerbreit unterhalb des Kehlkopf durch die Haut direkt in die Trachea. Die freie Beweglichkeit der Kanüle und die Schluckbewegungen des Tieres beim Versuch zu spritzen bewiesen den erreichten Zweck.

Die Tiere vertrugen im allgemeinen die Injektion ziemlich gut. Fast immer trat nach der Injektion längere Zeit Hustenreiz auf, oft war die Atmung beschleunigt, häufiger wechselten lange tiefe Atemzüge mit sehr schnellen oberflächlichen. Zweimal starb ein Tier wenige Minuten nach der Injektion, in beiden Fällen stellten sich klonische Zuckungen in den Extremitäten ein. Die Tiere schrien, schnappten nach Luft und starben unter den Erscheinungen von Atemnot. Makroskopische Veränderungen an der Aorta fanden sich bei den Kaninchen XIX, XX und XXI, die 22—78 Tage die 1. Injektion überlebten und 3,4—14 ccm Adrenalin erhielten. Sowohl die makroskopischen wie die mikroskopischen Bilder dieser Veränderungen waren genau dieselben, wie bei der intravenösen Anwendung des Adrenalin, nur die Größe der einzelnen Verkalkungen und Trübungen geringer, die Aneurysmabildung seltener und die Ausdehnung des Prozesses nicht so erheblich (s. nebenstehend Fig. 8).

Die Arteria pulmonalis war in allen Fällen frei. An den Gefäßen der Lunge ließen sich keinerlei Veränderungen nachweisen. Bei den unmittelbar nach der Injektion unter Krämpfen und Lungen-

Digitized by Google

ödem zum Tode gekommenen Tieren fanden sich auch hier Blutungen in Herzmuskel, Pleura, Zwerchfell, Thymus, Nebennieren, starke Hyperämie der parenchymatösen Organe, analoge Veränderungen wie oben erwähnt bei intravenöser Applikation.

Das Tier XXI starb unter Erscheinungen von Meningitis, die sekundär nach einer eitrigen Mediastinitis entstanden war. Letztere dürfte wohl durch die Verletzung der Hinterwand der Trachea und durch Senkung einer peritrachealen Eiterung entstanden sein.

III. Subkutane und intramuskuläre Injektionen.

Die Tiere zeigten nach den Injektionen keine Veränderungen in ihrem Verhalten. Bei der subkutanen Applikation stellten sich an zwei Stellen Nekrosen ein. Makroskopisch und mikroskopisch fanden sich an den Organen, speziell am Gefäßsystem vollkommen normale Verhältnisse.

Bei den jüngsten, noch nicht abgeschlossenen Versuchen mit intramuskulärer Injektion größerer Dosen von Adrenalin sah ich häufiger, wie die Tiere zumeist 4—5 Minuten später sich lang hinstrecken und frequent atmen.

Das Ergebnis vorliegender Untersuchung ist im wesentlichen das, daß es sowohl durch intravenöse als durch intratracheale Injektionen von Nebennierenextrakt gelingt, beim Kaninchen hochgradige Veränderungen im Arteriensystem zu erzeugen. Makroskopisch charakterisieren sich diese Verände-

Fig. 8.

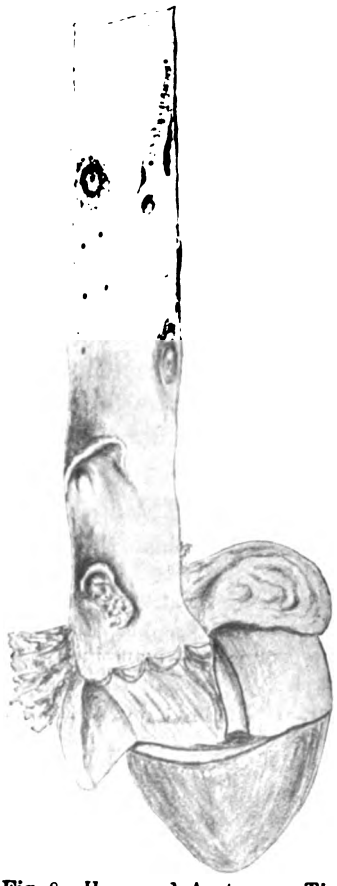


Fig. 8. Herz und Aorta vom Tier Nr. XX. Intratracheal Adrenalina 16×0,1 - 0,3. Zusammen 4,6 ccm Lebensdauer 32 Tage. Am aufsteigenden Ast der Aorta eine rundliche, meistens sich hart anfühlende Ausbuchtung (nach der Fixierung in Formalin mehr nach innen vorspringend, wie unmittelbar nach dem Tode). Außerdem zwei rundliche, knopfförmig vorspringende Rauhigkeiten am Arcus und am absteigenden Ast. Hier schließlich noch eine längliche schmale Verdickung und Trübung mit vielen kleinen Vertiefungen.

Digitized by Google

rungen in Trübungen, Verkalkungen, aneurysmaähnlichen Ausbuchtungen der Aortenwand, die sich mikroskopisch als Nekrose der Media-Elemente oder Kalkablagerung in der Media kennzeichnen. Die elastischen Fasern sind dabei aneinander gedrängt, aufgefasert oder zerrissen. Intima-Verdickungen geringen Grades sieht man fast immer über der degenerierten Media. Obschon es sehr schwer ist, eine Hypertrophie des linken Ventrikels durch objektive Merkmale zu stützen, glaube ich doch, eine solche fast immer gesehen zu haben, besonders in zwei Fällen, in denen Tiere von demselben Wurf und annähernd demselben Körpergewicht verglichen werden konnten.

Zur Erklärung der Gefäßwandveränderungen können zwei Momente in Betracht kommen, die bekannte blutdrucksteigernde Wirkung des Nebennierenextrakts und eine spezifisch-toxische Einwirkung auf die Media.

Die örtliche Wirkung auf die Gefäßwand, mit welcher das Extrakt in Berührung kommt, konnte man an den Ohrvenen sehen und fühlen.

Bei den ersten Injektionen sah man stets die starke Kontraktion des Venenlumens. Nach häufigeren Injektionen fühlte man das verdickte Gefäß. Durch Methylenblau-Leiminjektion peripher von dem verdickten Gefäßstrang gelang es leicht nachzuweisen, daß das Lumen geschlossen ist und der Leim nur die Kollateralen passiert. Mikroskopisch sieht man hier ein sehr enges Lumen, umgeben von einer stark hypertrophierten Media. Mechanische Reize spielen vielleicht auch eine Rolle mit; Verkalkungen der Wand ließen sich nicht auffinden.

Der lokal gefäßkontrahierenden, anämisierenden und blutstillenden Eigenschaften auf Wunden und Schleimhäute verdankt ja der Nebennierenextrakt die heute ausgedehnte therapeutische Verwendung. Schon aus der Tatsache, daß nur von sehr wenigen Seiten über die Nachblutung berichtet wird (Frisch[1]), Goldschmidt[2])), könnte man auf eine länger dauernde Wirkung auf die Gefäßmuskulatur schließen.

Wir wissen aus vielen experimentellen Versuchen von Oliver und Schäfer[3]), Glucinski[4]) u. a., daß das Nebennierenextrakt bei intravenöser Injektion auch schon nach sehr kleinen Dosen eine rapide Blutdrucksteigerung hervoruft; daß aber die Steigerung

1) Frisch, Wiener klin. Wochenschr. 1902.
2) Goldschmidt, Monatsschr. f. Ohrenheilkunde. 1902.
3) Oliver und Schäfer, Journ of. Physiol. XVIII.
4) Glucinski, Wiener klin. Wochenschr. 1895.

Digitized by Google

nur vorübergehend ist (von Fürth[1]), Moore und Purniton[2]), Gerhard.[3])

Es ist nun nicht möglich, die ausgedehnten Veränderungen der Aortenwand nur auf Grund vorübergehender Blutdrucksteigerungen also mechanisch zu erklären. Daß mechanische Verhältnisse eine Rolle mitspielen, wäre immerhin denkbar, denn die ersten ausgedehnten Veränderungen sind oft nur am aufsteigenden Teil und am Arcus der Aorta zu finden. Man könnte dieses so deuten, daß speziell jener Teil der Aorta, der (durch den peripheren Spasmus bedingten centralen) Druckerhöhung ausgesetzt wird, wo das ausströmende Blut an der Aortenwand anprallt.

Daß das Nebennierenextrakt, wenn es auch nur vorübergehend den Blutdruck erhöht, doch nachwirken kann, ist wahrscheinlich. Dafür spricht die Tatsache, daß durch die in größeren Intervallen applizierte gleichstarke Dosis eine Summation der Wirkung erreichbar ist.

Anderseits ist es wohl möglich, daß der Einfluß auf die Gefäße scheinbar so rasch vorübergeht, in Wirklichkeit nur der tonische Einfluß nicht mehr nachweisbar ist, da eine Compensation auf andere Weise, etwa durch Eröffnung einzelner Gefäßgebiete stattfindet (Pfortader-Lungenkreislauf, eventuell auch verminderte Herztätigkeit.)

Wollte man sich die Gefäßwandveränderungen nur durch toxische Wirkung erklären, so blieb die Frage unbeantwortet, warum das Gift nur auf die Media der Aorta und nicht auf die der Venen und der Arteria pulmonalis einwirkt und warum an der Injektionstelle keine Nekrose stattfindet.

Eine Combination von centraler Druckerhöhung und spezifisch toxischer Mediawirkung ist indes wohl in der Lage, die beobachteten Veränderungen am Gefäßsystem hervorzurufen.

Die auf den ersten Blick sich etwas widersprechenden Ergeb-

---

3) v. Fürth (Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. XXVI, XXIX) sah bei Hunden nach 0,6—1,2 Milliontelgram Suprarenin pro Kilogramm Körpergew. den Blutdruck steigen von 16—18 mm Hg.

4) Moore und Purniton (Pflügers Archiv. Bd. LXXXI) stellten Blutdrucksteigerungen fest bei etwas größeren Dosen wie 0,00000024 g.

5) Gerhard (Arch. f. exper. Path. Bd. LVI) fand bei Hunden nach 1/5 mg, bei Kaninchen nach 1/20 mg Suprarenin Steigerung des arteriellen Drucks auf das Doppelte. „Nach 1/4 – 3/4 Minuten steigt der Druck rasch empor, erreicht innerhalb 10—30 Sekunden den Höhepunkt, bleibt ebenso lange gleichmäßig hoch und sinkt dann in den folgenden zwei Minuten langsam wieder zum Ausgangswert ab."

Digitized by Google

nisse der intratrachealen Injektion kann man, glaube ich, folgendermassen auslegen. Da von den Lungen aus bekanntlich eine sehr schnelle Resorption stattfindet, gelingt es unter Umständen, mit geringen Dosen ein Tier rasch zu töten; wenn dieses in anderen Fällen nicht vorsichgeht, so erklärt es sich vielleicht dadurch, daß das Adrenalin bei größerer Verteilung der Substanz zum Teil durch die Lymphwege resorbiert und entgiftet wird. Daher die geringeren Veränderungen an der Aorta bei intratrachealer Applikation derselben Gesamtmenge, wie bei intravenöser. Ob die auch nach sehr kleinen Dosen oft bedrohlichen dyspnöischen Erscheinungen nicht zum Teil auf einen Spasmus in der Bronchialmuskulatur zurückgeführt werden können, scheint mir nicht ausgeschlossen zu sein.

Wie sich der Herzmuskel verhält bei intravenöser Injektion von in wenigen Minuten zum Tode führenden Dosen, davon suchte ich mich durch Freilegung des Herzens zu überzeugen. Hierbei sah ich in zwei Versuchen den linken Ventrikel in der Systole stillstehen, während der rechte Ventrikel noch ca. 2 Minuten wellenförmige unregelmäßige Kontraktionen ausführte. Diese Versuche könnten den schnellen Tod unter Lungenödem als eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel wahrscheinlich machen, zumal da nach Gottliebs[1]) Untersuchungen am isolierten Herzen eine Verstärkung des Herzschlags als direkte Folge des Nebennierenextrakts, also die Möglichkeit, die motorischen Apparate des Herzens direkt zu beeinflussen, feststand.

Denkbar und zur Erklärung der Krämpfe sehr naheliegend wäre zugleich ein Spasmus der Gehirn-Arterien mit Anämisierung dieses Organs. Gerhards (l. c.) Untersuchungen des Liquordrucks nach Trepanation (Druckerhöhung um 1—2 mm Hg) sprechen freilich gegen diese Annahme. Wenn auch G. die Fehlerquellen seiner Methode berücksichtigt, so glaubt er doch, zumal aus dem Verhalten der Gefäße am Augenhintergrund schließen zu dürfen, daß auch für die Hirngefäße eine Erweiterung stattfindet. Auch durch starke Gefäßerweiterung können sich vielleicht diese Symptome erklären und schließlich käme noch eine direkte toxische Wirkung auf das Respirations- und Circulationscentrum in Frage.

Drei Versuche, das Gehirn freizulegen, hatten keine verwertbaren Ergebnisse. Da es sehr schwer ist, durch die intakte Dura die Circulation zu beobachten, mußte ich die Dura jedesmal entfernen, und hier-

1) Gottlieb, Archiv f. experim. Pathologie. Bd. XLIII.

Digitized by Google

durch verändern sich die Circulationsbedingungen schon an und für sich so, daß eine ziemlich starke Anämie auftritt.

Wenn man die bei relativ kleinen Dosen auftretende Möglichkeit eines plötzlichen Todes unter Lungenödem und Krämpfen berücksichtigt, so ist es sehr naheliegend, empirisch die minimal letale Dosis für ein Tier von einem bestimmten Köpergewicht festzusetzen. Nach unseren Erfahrungen scheint aber diese Dosis in weiten Grenzen zu schwanken; vielleicht vom Alter, sicher aber auch von der Rasse abhängig zu sein, indem die französischen Kaninchen auf kleinere Dosen reagieren.

Eine gewisse Gewöhnung der Tiere tritt allmählich ein. Bei der Besprechung der Nachwirkung der Einzeldosen wurde indes bereits erwähnt, daß ein plötzlicher Tod auch nach einer schon mehrere Male injizierten und ziemlich gut vertragenen Dosis eintreten kann.

Nicht immer jedoch ist es möglich, durch eine ziemlich hohe Dosis das Tier in wenigen Minuten zu töten; zwei unserer Versuchstiere zeigen im Gegenteil, daß sie nach einer verhältnismäßig hohen Dosis noch mehrere Stunden lebten. Diese beiden Tiere bekamen verschiedene Male klonische Zuckungen der Extremitäten, lagen einige Zeit in Seiten- oder Rückenlage mit sehr unregelmäßiger Atmung im Käfig, richteten sich zeitweise auf, starben schließlich nach 4 bezw. 6 Stunden unter den Erscheinungen von Atemnot. Bei beiden war die Herztätigkeit nach der Injektion zeitweise verlangsamt, später so schnell, daß die Zahl der Herzstöße nicht gezählt werden konnte. Der Sektionsbefund ergab bei beiden, außer einer Hyperämie aller Organe, besonders auch des Gehirns, nichts besonderes.

Was die Lebensdauer betrifft, so habe ich nicht den Eindruck gehabt bei den mehrere Monate oder Wochen unter Adrenalin stehenden Tieren, daß dieses auf die Freßlust und das Körpergewicht einwirkt, vorausgesetzt, daß die Tiere nicht gelähmt sind.

Berücksichtigt man Lebensdauer und das Verhältnis der injicierten Gesamtmenge zu der Art und Ausdehnung des spezifischen Prozesses, so findet man bei einer Gesamtinjektion von 1,25 nach 5tägiger Applikation noch keine, bei 2,5 ccm nach 10 Tagen nur geringe Veränderungen, bei 3,4 bzw. 3,5 aber schon erhebliche Verkalkungen. Daß diese Veränderungen nicht mit der injizierten Menge proportional wachsen, sieht man besonders in den Versuchen IX und XVI (s. Fig. I und II).

Es bleibt noch die Frage zu beantworteu, wie und wo, wenn der Tod nicht eintritt, das Nebennierenextrakt unwirksam gemacht

Digitized by Google

wird. Die von Langlois[1]) aufgestellte Vermutung, das Adrenalin würde in der Leber in eine unwirksame Verbindung übergeführt, veranlaßte mich, Leberextrakt vermischt mit gleichen Dosen Adrenalin intravenös einzuspritzen. Hierbei ließ sich keine oder doch höchstens nur eine unwesentliche Abschwächung der specifischen Wirkung feststellen. Bei 3 Tieren injicierte ich dann eine größere Dosis Adrenalin sehr langsam in die Pfortader. In allen 3 Fällen trat bis 15 Minuten nach der Injektion der Tod ein, unter Krämpfen und Lungenödem. Das Adrenalin scheint also in der Leber nicht, oder doch nicht immer unwirksam gemacht zu werden.

Die in verschiedenen Fällen beobachteten Ablagerungen von Blutfarbstoff in der Milz, die wohl durch Blutung per diapedesin entstanden sind, führten mich dazu, die hämolytische Wirkung des Adrenalin zu prüfen. Mehrere Versuche mit einer 5% Kaninchenblutkörperchen-Aufschwemmung bewiesen, daß nach 24 Stunden nur eine geringe Hämolyse bei gleichen Dosen zu erwarten ist, eine komplete Hämolyse auch nach Tagen nicht auftritt.

Herrn Geh. Rat Professor Dr. Quincke spreche ich für die vielfache Anregung und Unterstützung meinen verbindlichsten Dank aus.

1) Langlois, Arch. de Physiologie. 1898.

Digitized by Google

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Zürich.

Leucocytose unter Einwirkung der Bestandteile der Folia Digitalis.

Von

Ch. Herzig.

Die Bedeutung der Digitalispräparate, als der wirksamsten Arzneimittel, ist schon seit langer Zeit von allen anerkannt. Während über die Wirkung der Digitalis auf das Herz und deren Anwendung bei Herzerkrankungen und Zirkulationsstörungen keine wesentlichen Meinungsdifferenzen bestehen, ist die Berechtigung und Bedeutung ihrer Anwendung bei Pneumonie noch immer eine Streitfrage. Dabei wird von den Einen auf die den Blutdruck stimulierende und der Gefäßlähmung entgegenarbeitende Wirkung der Digitalisglycoside, speziell des Digitoxins hingewiesen, während andere Autoren in der Digitalis eine Art von Spezifikum gegen die pneumonische Infektion erblicken und sich dabei wohl der dunklen Vorstellung einer Toxinneutralisierung hingeben.

Vor 20 Jahren hat Petresco[1]) zuerst eine Mitteilung über die günstige Wirkung der hohen Dosen der Digitalis bei Pneumonie gemacht. Er hat ohne schlimme Folge 4—8 gr fol. digitalis als Infus verabreicht und will stets eine Abkürzung und manchmal sogar eine Coupierung der Krankheit beobachtet haben in der Art, daß plötzlich eine Verminderung der Temperatur und eine Verlangsamung des zugleich kräftiger werdenden Pulses eintraten.

Seit dieser ersten Mitteilung hat die Behandlungsart überall Anhänger gefunden. Es liegen Mitteilungen ven Fikl[2]), Höpfel[3])

1) Petresco. Über die Behandlung der Pneumonie mit hohen Dosen von Digitalis. Therapeut. Monatshefte 1891.

2) Fikl. Fortschritte d. Medizin. 1892. S. 498.

3) Höpfel. Beitrag zur Digitalisbehandlung bei Pneumonie. Therap. Monatshefte 1892.

Digitized by Google

vor, die mit gutem Erfolg 3—4 gr Digitalis im Infuse verabfolgt haben. Höpfel erklärt die heilsame Wirkung dadurch, daß das Herz zu einer Mehrleistung gezwungen und die Anschoppung in den kleinen Bronchialgängen verhindert werde.

Bloch[1]) hat selbst Dosen von 12 gr Digitalis im Infus verabreicht, ohne irgend welche bedenkliche Nachwirkungen zu sehen. Das Mißverhältnis zwischen seinen Beobachtungen und der sonst so gefürchteten Intoxikation bei großen Digitaldosen erklärt er dadurch, daß das am stärksten wirkende, im Wasser unlösliche Digitoxin in das Infus nicht übergehe.

Mit dieser Deutung ist Petresco und auch Naegeli-Ackerblom[2]) ganz einverstanden. Letzterer glaubt, daß die ungünstige Wirkung, die Loewenthal[3])-Wien beobachtet hat, durch die Anwendung des Pulvis digitalis verursacht sei. Diese Erklärung ist jetzt nicht mehr stichhaltig, da Cloetta[4]) nachgewiesen hat, daß das Digitoxin in der Gegenwart von Digitonin in wässerige Lösung übergeht und deshalb auch im Infus sich finden muß; auch Keller[5]) konnte quantitativ nachweisen, daß in ein Infus ca. $^2/_3$ des in den Blättern enthaltenen Digitoxins übergehe.

Naegeli-Ackerblom ist der Erste gewesen, der die Wirkung der Digitalis auch nach einer andern Richtung, nämlich auf Leucocyten im Blute geprüft hat. Er injizierte einem Kaninchen 0,2 gr folia digitalis im Infus und hat in 24 Stunden eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen auf das doppelte gefunden. Bei einem gesunden Mann, dem er 1,0 Extractum fol. digitalis verabreicht, hat er eine noch größere Leucocytose erzielt.

Diese neue Eigenschaft scheint eher geeignet, ein Licht auf die Wirksamkeit des Mittels zur Bekämpfung der Pneumonie zu werfen, denn durch zahlreiche Untersuchungen am Krankenbette haben Sadler[6]) und viele Andere und auf experimentellem Wege Thisto-

---

1) Bloch. Die Anwendung starker Digitalisinfuse bei Erkrankungen der Lunge. Wratsch 1894 Nr. 15 u. 16.

2) Naegeli Ackerblom. Zur Behandlung der Pneumonie crouposa mit Digitalis. Centralbl. für innere Medizin. Bd. 16.

3) Loewenthal, Centralblatt für ges. Therapie 1891.

4) Cloetta. Über die Bestandteile der Folio Digitalis. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. XLI.

5) Keller. Dissertation Zürich 1897. Über die Wertbestimmung galenischer Präparate und Drogen.

6) Sadler. Klinische Untersuchungen über die Zahl d. corpuscul. Elemente des Blutes. Fortschritte d. Medizin. 1892.

Digitized by Google

witsch [1]), Schlesinger [2]) festgestellt, daß bei günstig verlaufenden Fällen eine Hyperleucocytose und bei ungünstig verlaufenden eine Hypoleucocytose zu konstatieren ist.

Da es sich in den oben erwähnten Versuchen ergeben hatte, daß verschiedene Digitalispräparate nicht den gleichen Einfluß auf den Krankheitsverlauf der Pneumonie ausübten, war es von medizinischem Interesse das leucocytäre Vermögen der einzelnen Bestandteile der folia digitalis genauer zu bestimmen, und habe ich deshalb eine Reihe von Untersuchungen mit den reinen Digitalsubstanzen ausgeführt wozu mir krystallisiertes Digitoxin Merk, Digalen (amorphes lösliches Digitoxin), Digitalinum verum (bezogen von Boehringer) und amorphes und krystallisiertes Digitonin zur Verfügung standen. Die beiden letzten Präparate, sowie das Digalen [3]) hatte Herr Professor Cloetta selber dargestellt und mir zur Verfügung übergeben.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, die, wie bekannt, sehr empfindlich für chemotactische Reize sind. Goldscheider und Jakob [4]) geben noch als Vorzug dieses Tieres bei derartigen Untersuchungen die Abwesenheit der Verdauungsleucocytose an, was wohl damit zusammenhängt, daß die Tiere überhaupt nie ohne Verdauung sind. So absolut sicher scheint übrigens die Tatsache doch nicht zu stehen, denn Schlesinger [5]) hat schon unter 21 Kaninchen bei 15 abends eine geringere Zahl von Leucocyten gefunden und auch ich habe bei den meisten Tieren in den Morgenstunden eine höhere Zahl beobachtet, bei 5 Kontrolversuchen habe ich zu jeder Tageszeit genau dieselbe und nur 2 mal abends eine größere Zahl der weißen Blutkörperchen in 1 cbmm Blut gefunden. Die Differenz schwankte gewöhnlich von 1000 bis zu 2500 Leucocythen; zwei scheinbar ganz gesunde Kaninchen konnten gar nicht gebraucht werden, da bei ihnen die Schwankungen um mehrere Tausende sich bewegten. Die Gesamtzahl der Leucocyten ist bei den Kaninchen individuell verschieden. Goldscheider und Jakob fanden die Grenzen zwischen 8000—14000; Schle-

1) Thistowitsch. Etude sur la pneumonie fibrineuse. Annales de l'institut Pasteur. Bd. V.

2) Schlesinger. Die Leucocytose bei exp. Infection. Zeitschrift f. Hygiene. Bd. 35.

3) Münch. med. Wochenschr. 1904. No. 33.

4) Goldscheider und Jakob. Über die Variationen der Leucocytose. Zeitschrift f. klin. Med. Bd. XXV.

5) Schlesinger. Die Leucocytose bei exp. Infection. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XXXV.

Digitized by Google

singer will mehrmals 16000 und 17000 bei ganz gesunden Tieren konstatiert haben. Ich habe selbst 20000 Leucocythen in 1 cbcm Blut bei 3 noch gänzlich unbenutzten Kaninchen gefunden. Die Tiere wurden dann zwei Wochen später wieder untersucht und wiesen dann eine ganz normale Zahl auf. Es scheint also, daß die hohen Zahlen eine durch unbekannte Ursachen hervorgerufene Leucocytose darstellten.

Was die Verhältnisse bezüglich der prozentualen Mengen der Leucocytenformen anbetrifft, so hat Schlesinger im Durchschnitte 49% polynucleärer Zellen gefunden; während meine Beobachtungen mehr mit denen von Goldscheider und Jakob, die stets die polynucleären Leucocyten in größerer Zahl gegenüber den Lymphocyten beobachtet haben, übereinstimmen. Das Blut wurde stets aus einer Randvene des Ohrs entnommen und mit einer 0,3 prozentigen mit Genitianaviolett leicht gefärbter Essigsäure auf 1 : 10 oder 1 : 20 verdünnt. Zur Zählung bediente ich mich des Thoma Zeiß'schen Zählapparates in der Modifikation von Breuer.

Jedes Tier wurde während 2 Tagen im Normalzustunde beobachtet, um die individuellen Schwankungen der Leucocytenzahl genau zu bestimmen, und dann wurde mit der Darreichung der Substanzen und zwar fast ausschließlich in Form subkutaner Injektion begonnen. Bei den injizierten Tieren wurden täglich 2—3 mal die Leucocyten gezählt, bis die Vermehrung wieder abgeklungen war. Ich gebe im folgenden die mit den 5 Substanzen erhaltenen Resultate wieder.

1. Kristallisiertes Digitoxin.

Das zuerst von Schmiedeberg [1]) rein dargestellte Digitoxin ist der am meisten toxische, allerdings auch therapeutisch wirksamste Teil der Digitalis. Die therapeutischen Mitteilungen über das Digitoxin sind bis jetzt nicht zahlreich. Wenzel [2]) hat eine Reihe von Herzkranken an der städtischen Krankenanstalt in Magdeburg-Sudenburg mit dem Digitoxin der Firma Merk per Clysma erfolgreich behandelt. Gute Resultate beobachtete auch Marx [3]) ferner

1) Schmiedeberg, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. III.

2) Wenzel. Über die therap. Wirkung des Digitoxins. Centralbl. für innere Medizin 1895.

3) Marx. Dissertation Straßburg 1898.

Digitized by Google

Corin[1]), v. Wellenhof[2]), Zeltner[3]). Über die Einwirkung auf Pneumonie sind meines Wissens noch keine systematischen Untersuchungen ausgeführt worden.

Versuch I.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes.
15 II	3 h	10680	7900	2270	74	
16	10 h V	12720	10200	2500	80	
	12 h	—	—	—	—	Injection ½ mg. cryst. Digitoxin.
	3 h N	12080	9900	2200	80	
17	10 h V	14400	10900	3600	76	
	3 h N	14120	11000	3000	78	
	6 h N	**20720**	**17300**	3200	**85**	
18	10 h V	**15840**	11200	4300	71	
	3 h N	12600	9800	2700	80	
19	12 h V	12560	9000	3600	72	

Versuch II.

15 II	4 h	9880	7600	2200	77	
16	11 h	11900	9300	2600	78	
	12 h	—	—	—	—	Injection 1 mg. cryst. Digitoxin.
	4 h	12740	10800	1900	84	
17	9 h	14160	10700	3400	75	
	2 h	**20300**	**18500**	1800	**91**	
18	10 h	13760	11400	2300	82	
	4 h	**18320**	**16000**	2200	87	
19	10 h	**21600**	**18500**	2800	85	
20	10 h	13200	9800	3300	74	

2. Digalen (Amorphes lösliches Digitoxin.)

Die vorstehenden Versuche mit dem kristallisierten Digitoxin haben eine bedeutende Leucocytose ergeben; wir wissen aber, daß diese Substanz subkutan injiziert Necrose und Eiterung hervorruft (Koppe[4])

1) Corin. Therap. Wochenschr. 1895. Nr. 32.
2) v. Wellenhof. Wien. klin. Wochenschr. 1896.
3) Zeltner. Münch. med. Wochenschr. 1900.
4) Koppe. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. III. 1895.

Digitized by Google

und wäre vielleicht in diesem Falle also die Leucocytose noch nicht als eine spezifische zu betrachten, sondern könnte durch die lokale Reizwirkung bedingt sein, wie bei Terpentinöl z. B. Da diese Reizwirkungen fast ganz fehlen bei dem Digalen, so war dadurch Klärung der Frage zu erwarten, und habe ich mit dieser Substanz in verschiedener Dosierung eine Reihe von Versuchen angestellt. Bei keinem der verwendeten Tiere wurde auch nur die geringste lokale Reizung oder Infiltration betrachtet, sodaß also die Resultate nach dieser Richtung nicht getrübt sein dürften.

Gaben von $^1/_2$—1—$2^1/_2$ mg Digalen wurden von den Tieren gut vertragen. Von 6 Versuchen blieb nur ein Mal (Versuch IV) jede Leucocytose aus. Es ist dies wohl darauf zurückzuführen, daß das Kaninchen schon vor der Injektion 20000 Leucocyten in 1 cmm Blut aufwies. Dasselbe Kaninchen wurde einen Monat später, als es nur 9—10000 Leucocyten hatte, wieder gebraucht und reagierte mit einer Vermehrung von 7000 auf 1 mg Digalen.

Die Stärke der leucocytären Wirkung einer und derselben Dosis Digitoxins ist bei den Kaninchen individuell verschieden.

Die größte Leucocytose betrug 12000 in 24 Stunden nach der Injektion von $2^1/_2$ mg, (Versuch Nr. VIII), aber auch 1 mg hat schon eine Vermehrung von 8000 und $^1/_2$ mg von 7000 hervorgerufen (Versuch VI und III). Die Leucocytose ist also nicht proportional der Größe der Gaben. Vielleicht ist das auf die zunehmende Erhöhung des Blutdruckes zurückzuführen, denn Winogrodoff[1]) hat bei der Vergrößerung der Hindernisse für den Blutstrom die Zahl der weißen Blutkörperchen vermindert gefunden. Jedenfalls, da das Digitoxin ein stark wirkendes Mittel ist, und schon in den kleinsten Dosen eine leucocytäre Reaktion verursacht, wird es wohl am besten sein, auch bei therapeutischen Versuchen dieser Art die minimalen Dosen anzuwenden.

Eine primäre Hypoleucocytose, wie sie bei vielen Substanzen, die nachträglich eine Leucocytose verursachen, zuerst zu finden ist, blieb entweder ganz aus, wenigstens in 3—4 Stunden nach der Injektion war sie schon nicht mehr zu konstatieren, oder schwankte zwischen 2000—4000 Leucocyten in 1 cmm Blut. Der negativ chemotaktische Reiz des Digitoxins ist also ganz gering. An der Leucocytose beteiligten sich in den meisten Fällen die polynucleären Zellen relativ mehr, als die Lymphocyten.

---

1) Winogrodoff. Materialien zur Lehre über den Einfluß der Veränderung des arter. Blutdruckes auf die Morphol. des Blutes. Dissert. Petersburg 1894.

Digitized by Google

Versuch III.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes.
2 XII	5	10 000	5 800	4 200	58	
3	10	10 120	5 600	4 600	55	
—	12	—	—	—	—	Injection ½ mg. Digalen.
	4	9 720	5 920	3 200	64	
4	10	12 000	6 000	6 100	50	
	3	11 480	**8 980**	2 400	**78**	
—	6	**17 660**	**11 760**	6 140	64	
5	11	13 080	6 740	6 300	52	

Versuch IV.

1 XII	11	20 060	12 160	7 680	60	
	12	—	—	--	—	Injection ½ mg Digalen.
	2	15 200	11 360	4 960	74	
	5	16 000	12 160	4 160	74	
2 XII	10	16 200	9 760	6 560	60	
	3	20 720	13 260	7 200	64	
3 XII	11	16 360	11 400	5 000	68	

Versuch V.

25 XI	4	12 000	7 300	4 700	60	
26	11	13 520	7 040	6 380	53	
27	9	—	—	—	—	Injection 1 mg. Digalen.
—	11	10 080	5 960	4 000	59	
	5	10 800	6 700	4 200	60	
28	9	**15 040**	**9 000**	5 900	60	
—	6	11 640	7 280	4 340	65	
29	10	13 300	9 400	4 000	70	

Versuch VI.

7 XII	6	6 760	3 800	2 900	56	
8	11	7 880	4 200	3 600	54	
	12	—	—	—	—	Injection 1 mg. Digalen.
	5	8 360	5 600	2 800	66	
9	9	14 000	8 100	6 240	58	
	5	7 760	3 600	4 300	47	

Digitized by Google

Versuch VII.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes.
11 I	12	10600	5800	4800	55	
	5	9940	6200	3700	63	
12	9	—	—	—	—	Injection 2½ mg Digalen.
	11	8520	5170	3300	61	
	4	7800	4700	2800	60	
13	9	**16200**	**8700**	7100	52	
	4	10440	5400	4800	52	
14	10	12480	6100	6300	49	
	5	9920	5100	4700	51	

Versuch VIII.

26 XII	11	8640	4900	3700	57	
28	10	8960	4700	4300	52	
	12	—	—	—	—	Injection 2½ mg. Digalen.
	4	9160	6720	2560	62	
29	10	**20800**	**16890**	4120	**80**	
30	11	13560	9380	4080	70	
31	11	11040	6630	4420	60	

3) Amorphes Digitonin.

Schmiedeberg[1]) hat aus dem Digitalessamen ein gelbweisses in Wasser leicht lösliches Pulver dargestellt, welches er Digitonin nannte. Später hat Cloetta[2]) die Gegenwart des amorphen Digitonins auch in den Blättern nachgewiesen.

In therapeutischer Richtung hat die Substanz keine Anwendung gefunden, da ihr Einfluß auf das Herz gleich null ist; eine stärkere Giftwirkung kommt ihr überhaupt nicht zu; höchstens könnte man bei größeren Dosen eine Schädigung der roten Blutkörperchen, wie durch Saponine erwarten.

Merkwürdigerweise ist die leucocytäre Wirkung des amorphen Digitonins, wie aus den von mir an Kaninchen angestellten Versuchen folgt, so groß, wie die der beiden Digitoxine, allerdings bei Anwendung 10fach größerer Dosen. In 24 Stunden nach der Injektion von ½—1—2½ ctg amorphen Digitonins wiesen die Tiere gewöhnlich

1) Schmiedeberg. l. c.

2) Cloetta. Über die Bestandteile d. Tolia Digitalis. Archiv f. exp. Pathol u. Pharmak. Bd. XLI.

Digitized by Google

eine Vermehrung der Leucocyten auf, deren Grenzen zwischen 3—13000 in 1 cbcm Blut sich bewegten.

Eine Steigerung der Leucocytose bei höheren Dosen ließ sich nicht erzielen.

Eine Hypoleucocytose in 4—5 Stunden nach der Injektion war nur in den Fällen zu konstatieren, wo eine starke Leucocytose folgte. Abszesse an den Injektionsstellen sind keine aufgetreten. Wegen seiner relativen Ungiftigkeit wäre das Mittel eventuell geeignet, beim Menschen eine Anwendung zur Hervorrufung von Leucocytose zu finden, vorausgesetzt, daß die lokale Reizwirkung nicht hervortritt.

Versuch IX.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes
27 I	4	6180	4200	1900	68	
28	11	8560	5800	2700	68	
	12	—	—	—	—	Injection ½ cg. amorphen Digitonin.
	4	10000	7600	2300	**76**	
29	10	10380	7000	3400	67	
	3	8760	6300	2300	71	
30	9	7320	5000	2400	68	

Versuch X.

27	5	11000	8500	2400	77	
28	10	11800	8800	3000	75	
	12	—	—	—	—	Injection ½ cg. amorph. Dig.
	5	**24040**	20000	3900	**83**	
29	9	**15640**	12400	3300	80	
	4	10000	6800	3200	68	
30	9	11400	8900	2500	78	

Versuch XI.

9 XII	10	10400	5400	5200	52	
	3	10000	4006	3700	64	
10	8	—	—	—	—	Injection 1 cg. amorph. D g.
	11	10520	7300	3100	69	
	2	11840	**8900**	3600	**75**	
	5	8920	5600	3400	63	
11	10	8440	4900	3700	58	
	2	**17440**	12600	4800	72	
	6	10720	5480	5320	50	

Digitized by Google

Versuch XII.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes.
9 XII	4	14 920	10 400	4 400	69	
10	10	15 900	11 200	4 700	70	
	2	—	—	—	—	Injection 1 cg. amorph. Dig.
	6	13 060	9 700	3 100	74	
11	11	**19 120**	12 400	6 800	65	
	3	16 560	10 560	5 600	64	
	6	15 720	10 080	5 870	64	

Versuch XIII.

26 XII	11	13 720	9 800	4 000	71	
28	2	14 800	10 600	4 000	71	
29	12	—	—	—	—	Inject 2½ cg. amorph. Dig.
	4	14 040	11 250	2 700	80	
30	11	**16 240**	10 540	5 610	65	
	5	14 360	9 500	4 700	66	
31	10	**17 880**	12 500	5 100	70	

Versuch XIV.

28	9	7 720	4 500	3 200	58	
29	12	6 720	4 000	2 800	59	
	12 15	—	—	—	—	Inject 2½ cg. amorph. Digit.
	5	4 520	3 040	1 440	**70**	
30	11	**17 720**	14 200	3 700	**80**	
	6	**10 880**	7 560	2 700	**70**	
31	10	9 640	5 610	3 910	58	

4) Kristallisiertes Digitonin.

Das kristallisierte Digitonin wurde zuerst von Cloetta[1]) dargestellt und bildet einen in heißem Wasser leicht löslichen Bestandteil der Digitalisblätter und Samen. Eine Wirkung auf das Herz ist bei ihm ebenso wie bei dem amorphen Digitonin nicht nachgewiesen. Während aber das amorphe Digitonin die Eigenschaft besitzt, einen chemotaktischen Reiz auf die weißen Blutkörperchen auszuüben, scheint letzteres bei dem kristallisierten Digitonin ganz auszubleiben.

---

1) Cloetta. Zur Kenntnis der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglycoside. Archiv f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 45.

Digitized by Google

Dosen von 1 cg, selbst 2½ cg konnten keine Leucocytose hervorrufen, aber regelmäßig war eine Hypoleucocytose von 2000—3000 in einigen Stunden nach der Injektion zu beobachten. Vielleicht ist letztere auf eine durch die eingeführte Substanz verursachte Lumenveränderung der kleinsten Gefäße, zunächst in der Lunge, wo die Hauptmasse der weißen Blutkörperchen retiniert wird, zurückzuführen. Goldscheider und Jakob haben durch mikroskopische Untersuchungen der Organe von Kaninchen, welche während der Phase der Hypoleucocytose getötet waren, nachgewiesen, daß die kleinen Gefäße der Lungen ganz mit Leucocyten erfüllt waren. Damit stimmt auch die geringe Beteiligung der polynucleären Zellen an der Hypoleucocytose.

Versuch XV.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polyn.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes.
12 XII	12	7300	3680	3360	51	
14	9	9240	4700	4350	51	
	12	—	—	—	—	Injection 1 cg. cristall. Digit.
	2	6800	4400	**2280**	65	
	5	5720	3600	**2000**	63	
15	11	7800	3520	4160	45	
	3	7400	4960	2460	67	
16	10	7440	4300	3100	60	
	2	7280	3900	3300	55	

Versuch XVI.

14 XII	2	6760	3200	3600	48	
15	11	8040	4560	3250	56	
	12	—	—	—	—	Injection 1 cg. cristall. Digit.
	2	6760	4700	2100	79	
16	9	5520	3400	2200	62	
	6	7720	4900	2800	63	
17	11	8440	4960	3360	58	

Versuch XVII.

26 I	3	15010	11300	4000	75	
27	10	13400	9200	4300	68	
	12	—	—	—	—	2½ cg cristall. Digitonin.
	4	16000	13500	2500	84	
29	9	10600	7500	3100	61	
	4	11600	7700	3900	66	
29	11	10700	7000	3700	65	
	4	14680	11300	3500	77	

Digitized by Google

Versuch XVIII.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes
2 hI	63	14800	10400	4200	70	
27	9	16500	11600	4900	72	
	12	—	—	—	—	Inject. 2½ cg. cristall. Dig
	4	10880	8500	2300	78	
28	8	13760	9000	5000	65	
	4	14560	10200	4200	70	
29	10	16180	11600	5100	71	

5) Digitalinum verum.

Borini[1]) hat eine Reihe von Experimenten angestellt, um den Einfluß des Digitalins auf den Krankheitsverlauf der Pneumonie zu prüfen und fand dabei, daß die mit Digitalin behandelten Tiere länger am Leben blieben, als die Kontrolltiere.

Leider macht der Autor keine Angaben, ob er das Digitalinum verum oder das Germanicum gebraucht hat.

Unter den 4 Kaninchen, denen ich das reine Digitalinum verum in Dosen von 3—5 mg injiziert habe, reagierten nur 2 mit einer mäßigen Leucocytose. Die absolute Vermehrung betrug nur 2000 bis 4000 Leucocyten in 1 cmm Blut. Wenn wir auch die individuell verschiedene Empfindlichkeit des Kaninchens für die Digitalis in Betracht ziehen, so ist doch zu konstatieren; daß das leucocytäre Vermögen des Digitalinum verum viel geringer ist, als das des Digitoxins.

Versuch XIX.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes
2 II	3	13680	9500	4200	70	
3	10	12600	9600	2900	76	
	12	—	—	—	—	Injection 3 mg. Digitalinum verum
	3	13520	10400	2800	77	
4	10	10300	7000	3300	68	
	3	15080	12700	2600	80	
5	9	11600	8500	3200	73	
	5	13840	9500	4200	68	

1) Borini. Die Leucocystose nach Digitalisgebrauch bei Pneumonieninfection. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. 32.

Digitized by Google

Versuch XX.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes
2 II	4	10040	7100	2800	71	
3	10	12440	9100	3200	73	
	12	—	—	—	—	Injection 3 mg. Digitalinum verum
	3	11740	8700	3200	74	
4	9	**14200**	8200	3200	58	
	4	10600	7600	3000	71	
5	10	12540	9400	3200	75	
	6	13500	10800	2700	80	

Versuch XXI.

20 I	4	10400	5900	4200	57	
21	10	10600	6700	4100	64	
	12	—	—	—	—	Injection 5mg. Digitalinum verum
	3	**13960**	**11000**	3000	72	
22	10	13960	10200	3600	73	
	5	**14800**	11500	3200	77	
23	11	10000	6900	3100	69	

Versuch XXII.

20 I	3	7480	4950	2530	66	
21	9	9600	6500	3100	67	
	12	—	—	—	—	Injection 5 mg. Digitalinum verum
	3	7410	5000	2700	67	
22	9	8000	5400	2500	69	
23	10	9000	5300	4200	59	

Zuletzt habe ich noch Versuche mit dem Digitalinum Germanicum und mit dem Extractum Foliae Digitalis angestellt.

Wie es zu erwarten war, hat das Digitalium Germanicum in dem sowohl das amorphe Digitonin als das Digitoxin enthalten sind, eine bedeutende Vermehrung der weißen Zellen (bis auf 5000 und 8000) hervorgerufen. Die leucoytäre Wirkung des Extractum fol. Digitalis ist noch stärker, entsprechend der Menge des in ihm befindlichen Digitoxins und amorphen Digitonins. Die absolute Vermehrung nach der Injektion des Digitalinfus betrug 10—13000.

Die Dosierung wurde so gewählt, daß die Menge des in den Blättern enthaltenen Digitoxins ungefär der bei den ersten Versuchen angewendeten Mengen der beiden Digitoxine entsprach.

Digitized by Google

Versuch XXIII.

Tag	Stunde	Gesamtzahl d. Leucocyten	Polynucl.	Mononucl.	Polyn. in Proc.	Art des Eingriffes.
15 II	10	8720	5800	2900	66	
16	2	7800	5270	2230	69	
17	12	—	—	—	—	Injection 1 cg. Digital. Germanicum
	3	8560	5800	2600	67	
	6	8160	6560	1600	**80**	
18	10	10200	7000	3000	68	
	3	**13040**	8400	4500	64	
	6	11680	8640	2880	73	

Versuch XXIV.

17 II	9	10120	6040	4200	60	
	2	10600	6770	3710	64	
	3	—	—	—	—	Injection 1 cg. Digital. Germanicum
18	9	12080	8000	4000	66	
	2	12640	8400	4200	66	
	6	**16000**	9600	6600	60	
19	11	**18320**	10890	7450	60	

Versuch XXV.

21 XII	11	13280	8300	5000	62	
22	9	13080	8000	5100	68	
	12	—	—	—	—	Injection 0,2 g. fol. Digital.
	3	7000	4320	2880	62	
	5	6440	4580	1800	71	
28	10	**23160**	**14450**	**8330**	62	
	2	**17600**	**10200**	7400	58	
	5	14680	9700	4960	66	
24	10	12000	7400	4800	62	

Versuch XXVI.

21 XII	3	9800	6000	3800	61	
22	12	10400	6100	4200	60	
	12	—	—	—	—	Injection 0,2 g. fol. Digitalis
	3	11120	7920	3000	71	
	6	14120	11680	2500	**82**	
23	11	15160	10460	4940	69	
	6	14160	8800	5100	62	
24	11	**23520**	**17490**	6270	74	
	3	13120	10200	3000	78	

Digitized by Google

Fassen wir die Resultate der vorstehenden Untersuchungen zusammen, so ergibt sich Folgendes: Die Gesamtzahl der Leucocyten und ebenso die relative Anteilnahme einzelner Leucocytenarten schwankt bei verschiedenen Kaninchen innerhalb weiterer Grenzen.

Eine Vermehrung von 1 bis 2500 in den Morgenstunden bildet bei den meisten Kaninchen eine physiologische Erscheinung.

Der Grad der Empfindlichkeit für den chemotoktischen Reiz der Bestandteile der Digitalis ist bei den Kaninchen individuell verschieden.

Das kristallisierte Digitoxin, das Digalen (Digitoxin solubile) und das amorphe Digitonin verursachen stets in 24 Stunden eine mehr oder weniger starke Leucocytose.

Die Stärke der leucocytären Wirkung ist der Größe der Dosis nicht proportional.

Das leucocytäre Vermögen des Digitalinum verum ist gering.

Das kristallisierte Digitonin besitzt keinen chemotaktischen Reiz auf die Leucocyten.

Zum Schlusse habe ich mit den erhaltenen Resultaten bei subkutaner Anwendung diejenigen bei interner Darreichung vergleichen wollen. Die Ergebnisse der Versuche mit Digitalisinfus und Digitoxin waren aber so unsicher und widersprechend, daß ich daraus keinen Schluß zu ziehen wagte. Auf jeden Fall würde es sich wohl der Mühe lohnen, diese Einwirkungen auch am Menschen zu studieren; vielleicht gelingt es bei ihm eher die Beziehungen zwischen der subkutanen und internen Anwendung zur Leucocytose festzulegen. In wie weit die gefundenen Resultate eine Erklärung für die günstige Wirkung bei Pneumonie ergeben, das muß erst durch eine Untersuchung an Pneumonietieren und Pneumonikern festgestellt werden,

Digitized by Google

Berichtigung.

In Band 53, Heft 1, Seite 87 ist die erste Zeile an unrichtiger Stelle; sie gehört auf Seite 88 als vierte Zeile.

Digitized by Google

XIII.

Aus dem Laboratorium der Psychiatrischen Klinik in Heidelberg.
(Direktor: Prof. Dr. F. Nissl.)[1])

Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen.

von

Dr. W. Erb jun.

(Mit 4 Abbildungen im Text und Tafel VIII.)

Zu der weitverbreiteten Anschauung, daß die menschliche Arteriosklerose eine allmählich durch das Zusammenwirken sehr verschiedenartiger und schwer zu trennender Faktoren entstehende Abnutzungskrankheit des Gefäßsystems darstellt, haben die geringen Erfolge, die die experimentelle Forschung auf diesem Gebiet bisher zu verzeichnen hatte, nicht wenig beigetragen. War es doch bis vor kurzem niemals gelungen, durch Anwendung irgend einer isolierten Schädlichkeit, wie z. B. durch chronische Vergiftung mit Alkohol oder Blei oder durch Blutdrucksteigerung, Nervenläsionen und andere Methoden beim Tiere eine Arterienerkrankung hervorzurufen, die mit der menschlichen Arteriosklerose verwandt oder gar identisch gewesen wäre. Es mag genügen, auf die umfassende Darstellung von Jores[2]) und die Referate von Marchand und Romberg[3]) hinzuweisen, durch deren Ausführungen die Sachlage im April 1904 klargelegt wurde.

---

1) Ich habe diese Arbeit begonnen im Winter 1903/04 als Assistent am Pathologischen Institut in Heidelberg und nach halbjähriger Unterbrechung wieder aufgenommen im Laboratorium der Irrenklinik im Winter 1904/05. Ich spreche an dieser Stelle Herrn Geheimrat Arnold und Herrn Professor Nissl meinen herzlichsten Dank aus für die reiche und anregende Förderung meiner Untersuchungen.

2) Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose, Wiesbaden, J. F. Bergmann 1903.

3) Verhandlgen d. 21. Congr. f. innere Med. 1904.

Digitized by Google

Kurz vorher aber war die überraschende Mitteilung von Josué [1]) erschienen, daß es ihm mit einer sehr einfachen Methode gelungen sei, bei Tieren ein typisches „Atherom der Aorta" zu erzeugen. Er hatte Kaninchen wiederholte intravenöse Einspritzungen von Adrenalin gemacht und beobachtet, daß die Tiere bereits nach wenigen Wochen multiple Verkalkungsherde und Dilatationen der Aorta bekamen. Vor ihm hatte zwar schon Jores [2]), in der Hoffnung, durch häufig wiederkehrende Steigerungen des Blutdrucks anatomische Veränderungen der Gefäßwand zu erzeugen, Hunde und Kaninchen mit Nebennierentabletten gefüttert, aber mit negativem Ergebnis. Erst Josué, der auf den glücklichen Gedanken kam, die wirksame Substanz der Nebennieren intravenös einzuverleiben, gelangte zum Ziele.

Auf Anregung von Herrn Professor Nissl habe ich die Angaben Josué's nachgeprüft und meine histologischen Präparate, obwohl ich damals erst über ein beschränktes Versuchsmaterial verfügte, dem Kongreß für innere Medizin in Leipzig vorgelegt [3]), der die Arteriosklerose zum Hauptthema seiner Verhandlungen gemacht hatte. Inzwischen haben außerdem B. Fischer [4]) und v. Rzentkowski [5]) die Beobachtungen Josué's bestätigt [6]), und man darf sagen, daß wir in den intravenösen Adrenalininjektionen eine zuverlässige Methode besitzen, um beim Kaninchen eine ganz bestimmte, oft schwere Erkrankung der Aorta und bisweilen auch anderer großer Gefäße zu erzeugen.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen soll nun sein, die Methodik und Symptomatologie der chronischen Adrenalinvergiftung beim Kaninchen kurz zu schildern und die Erkrankung der großen Arterien histologisch zu analysieren, um dadurch, wenn möglich, einen Einblick in die Pathogenese des eigenartigen Prozesses zu gewinnen und ferner eine gewisse Grundlage zu einem Vergleich mit der menschlichen Arteriosklerose zu schaffen.

Soweit es die bisherigen Versuchsresultate erlauben, sollen auch die an den übrigen Organen auftretenden anatomischen Veränderungen beschrieben und eine Reihe pharmakologischer Fragen be-

1) La Presse médicale 18. Nov. 1903.

2) l. c. S. 113.

3) W. Erb jun., Verhandl. des 21. Kongresses f. innere Med. April 1904.

4) B. Fischer, Münch. med. Woch. 1905. S. 46.

5) C. von Rzentkowski, Berlin. klin. Woch. 1904. S. 830.

6) (Anm. bei der Korrektur.) Inzwischen sind noch weitere Mitteilungen über den vorliegenden Gegenstand gemacht worden, u. a. von L. Braun, Münch. med. W. 1905 S. 533, A. Sturli, ibid. S. 630.

Digitized by Google

rührt werden, die sich an das allgemeine Verhalten der Versuchstiere knüpfen. Selbstverständlich konnten an den in erster Linie zu pathologisch anatomischen Zwecken behandelten Versuchstieren nicht stets eine oder mehrere Blutdruckbestimmungen vorgenommen werden, da die dazu erforderliche Operation das Leben der Tiere stets gefährdet und vor allem eine Infektionsmöglichkeit setzt, die die Versuchsresultate nicht einwandfrei erscheinen läßt. Ich habe mich daher an anderen Tieren über das Verhalten des Blutdrucks orientiert und nur an einigen meiner eigentlichen Versuchstiere den Blutdruck bestimmt [1]); ich betrachte daher meine Untersuchungen in dieser Hinsicht ebenso wie in verschiedenen anderen Punkten noch keineswegs als abgeschlossen.

Ich führe zunächst eine Reihe der wichtigsten Versuchsprotokolle und Sektionsbefunde an.

Kaninchen I. Körpergewicht 2,6 kg. Erhält vom 10. I. 04 bis 31. I. 04 jeden zweiten Tag 0.1 mgr Adrenalin in 1 $^0/_{00}$ Lösung in die Ohrvene. Nach jeder Injektion scheint die Respiration momentan zu stocken, dann tritt leichte Dyspnoe ein; sonst keine Reaktion. Am 31. I. 04 macht das Tier ca. 2 Minuten nach der Injektion plötzlich einen Satz, sinkt zusammen, verfällt in Streckkrämpfe und verendet rasch. Hat 10 Injektionen zu 0.1 ccm = 1.0 mgr Adrenalin in 20 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta ein stecknadelkopfgroßer, leicht eingedrückter verkalkter Herd. Rechter Ventrikel und Körpervenen stark gefüllt. Sonst nichts abnormes.

Kaninchen II. Körpergewicht 3,1 kg. Erhält vom 15. I. 04 bis 2. III. 04 jeden zweiten Tag 0,1 mgr Adrenalin intravenös. Reaktion nach jeder Injektion minimal. Keine Gewichtsabnahme. Wird am 2. III. 04 durch Injektion von 2.0 mgr Adrenalin getötet. Nach dieser Injektion starke Dyspnoe, dann langsames Umsinken, vergebliche Versuche sich wieder aufzurichten, schließlich nach etwa 1 Viertelstunde Aufhören der Atmung, Exitus. Hat 22 Injektionen zu 0,1 mgr, zusammen 2,2 mgr Adrenalin in 45 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta zahlreiche kleine verkalkte Adrenalinherde, ferner vereinzelte streifenförmige Verdickungen: daneben hellere, weißliche Stellen, an denen die Wand verdünnt erscheint. Auf der Intimaseite der rechten Nierenarterie zwei typische eingezogene und deutlich verhärtete Stellen. — Lungenoedem, haemorrhagische Infarkte der Lunge. — Hyperaemie von Darm und Nieren.

Kaninchen III. Gewicht 2,9 kg.

Erhielt vom 15. III. 04 bis 2. III. 04 ungefähr jeden zweiten Tag 0,1 mgr Adrenalin intravenös. Anfangs nach jeder Injektion kurzdauernder apathischer Zustand, leichte Dyspnoe, nach voraus-

1) Die Blutdruckversuche habe ich im hiesigen Pharmakologischen Institut vorgenommen und bin den Herrn Professoren Gottlieb und Magnus für ihre gütige Unterstützung bei diesen Versuchen zu grossem Danke verpflichtet.

Digitized by Google

gegangenem Aussetzen der Respiration. Später waren diese Erscheinungen kaum noch zu bemerken.

Das Tier wurde am 3. III. 04 getötet.

Endgewicht 2,7 kg (— 0,2).

Hat 23 Injektionen von 0,1 mgr, zusammen 2,3 mgr Adrenalin in 46 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta mehrere beetartige Intimaverdickungen von weißlicher Farbe und harter Konsistenz. An den andern großen Arterien keine makroskopisch sichtbare Veränderung.

An den Organen nichts besonderes.

Kaninchen IV. Gewicht 4,5 kg.

Erhielt vom 13. II. 04 bis 24. II. 04 täglich 0,2 mgr Adrenalin intravenös. Wurde sofort nach der Injektion kurzatmig, speichelte stark, blieb ohne Bewegung sitzen, reagierte auf nichts. Nach einer Viertelstunde waren alle Zeichen wieder verschwunden,

Vom 24. II. bis 7. III. täglich 0,3 mgr Adrenalin. — Langsame Abnahme des Körpergewichts.

Vom 7. III. bis 5. IV. 0,3 — 0,4 mgr täglich. Die Erscheinungen, die im Anfang sofort nach der Injektion auftraten, zeigten sich vom 8. III. an nicht mehr regelmäßig und nur mehr andeutungsweise.

Am 9. III. langsam sich entwickelnde Paraplegie der Hinterbeine. Konnte Urin und Kot nicht mehr halten. Sorgsamste Pflege verhinderte Decubitus. Nach einigen Tagen gingen die paraplegischen Erscheinungen fast vollständig zurück, traten dann aber wieder auf und waren bis zum Ende nachweisbar.

Vom 6. IV. bis 12. IV. täglich 1,0 mgr Adrenalin ohne besondere Erscheinungen. Es war jedoch nicht sicher, ob jedesmal die ganze Pravazspritze in die Vene entleert wurde, da die Haut des Ohres schon sehr verdickt war. Am 15. IV. 04 wurde das Tier durch Erhängen getötet.

Hatte 60 Injektionen von 0,2—1,0 mgr, zusammen ungefähr 18 mgr Adrenalin in 61 Tagen erhalten. Endgewicht 3,1 kg (— 1,4).

Sektion. Hypertrophie des Herzens. Die Aorta zeigt enorme Wandveränderungen in ihrer ganzen Länge. Am auffallendsten sind eine Reihe fast bohnengroßer aneurysmatischer Ausbuchtungen mit weißlicher, pergamentartiger und verhärteter Wand. Daneben zahllose kleinere und größere verkalkte Adrenalinherde. Auch im oberen Teil der Art. illiacae deutliche Veränderungen. Beide Nierenarterien bis dicht an den Hilus hochgradig erkrankt, Lumen klaffend und stellenweise erweitert. Die Carotiden und Darmarterien erscheinen auffallend starr und dickwandig. Im linken Occipitallappen des Gehirnes eine bräunliche, leicht eingesunkene apoplektische Narbe. Auf einem Frontalschnitt zeigte sich eine ältere Blutung im rechten Thalamus und mehrere kleine Herde in der Rinde.

Kaninchen V. Gewicht 3 kg.

Vom 24. X. bis 28. X. 5 Injektionen zu 0,2 mgr Adrenalin. Vom 29. X. bis 4. XI. 5 Injektionen zu 0,3 mgr. Reaktion nicht auffallend stark. Am 5. XI. 0,4 mgr injiziert. Einige Minuten später springt das

Digitized by Google

Tier unruhig umher, bricht dann zusammen und verendet rasch. Nach vollkommenem Atemstillstand schlägt das Herz noch kurze Zeit weiter.

Hat 10 Injektionen zu 0,2—0,3 mgr, zusammen 2,5 mgr Adrenalin in 12 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta thoracica einige ziemlich große konfluierende Adrenalinherde, in der Bauchaorta ein kleinerer Herd. — In der linken Nierenarterie einige deutlich prominente Streifen und verkalkte Näpfchen. In der rechten Nierenarterie eine circumscripte weißlich-diaphane Ausbuchtung der Wand. — In der Bauchhöhle ziemlich viel blutig seröse Flüssigkeit, frische Blutcoagula. — Därme und Nieren sehr blutreich. — Gehirngefäße stark injiziert.

Kaninchen VI. Gewicht 1,30 kg. (Junges Tier.)

Vom 18. XI. bis 26. XI. 04 6 Injektionen zu 0,1 mgr Adrenalin.

Vom 28. XI. 04 bis 8. I. 05 26 Injektionen zu 0,2—0,3 mgr Adrenalin.

Das Tier reagierte ziemlich stark, besonders nach 0,2 oder 0,3 mgr. Es schien nach der Injektion kurze Zeit garnicht oder kaum merklich zu atmen, wurde dann sehr dyspnoisch und saß $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde in zusammengesunkener Stellung wie ermattet auf einem Fleck. Dabei häufig Kaubewegungen, anscheinend wegen starker Speichelabsonderung. Eine Blutdruckbestimmung in der Carotis ergab 100—104 mm Hg.

Am 9. I. 05. Injektion von 0,3 mgr Adrenalin. Kurz darauf begann das Tier allmählich umzusinken, die Atmung wurde immer langsamer und angestrengter unter starker Beteiligung der Nasenflügel, hörte dann ganz auf, während das Herz noch kurz weiterschlug. Exitus ca. 6 Min. post. inj.

Hat 27 Injektionen zu 0,1—0,3 mgr, im Ganzen 5,6 mgr Adrenalin in 52 Tagen erhalten. Endgewicht 1,55 kg (+ 0,25).

Sektion: In der Aorta bis zum Abgang der Mesenterialarterien zahlreiche konfluierende Herde, nach unten an Zahl und Ausdehnung abnehmend. Die Herde sind relativ wenig verkalkt; die Aorta ist streckenweise stark dilatiert. Der Stamm der Art. mesenterica deutlich verdickt. An den andern großen Gefäßen keine mikroskopisch sichtbaren Veränderungen. — Oedem und haemorrhagische Infarkte der Lunge. Herz schlaff, nicht vergrößert. — In der Bauchhöhle etwas seröse Flüssigkeit. — Pfortadergebiet strotzend mit Blut gefüllt. Starke Gefäßinjektion an Magen, Darm, Nieren.

Kaninchen VII. Gewicht 1,32 kg. (Junges Tier.)

Vom 12. XI. bis 6. XII. 04 16 Injektionen zu 0,1—0,2 mgr Adrenalin.

Vom 9. XII bis 9. I. 05 14 Injektionen zu 0,3 mgr Adrenalin.

Das Tier sass nach der Injektion meist $^1/_4$ Stunde in dyspnoischem und ermattetem Zustand da und machte häufige Kaubewegungen. Diese Reaktion trat bei den letzten Injektionen viel heftiger auf als bei Beginn des Versuchs.

Am 10. I. 05 Injektion von 0,3 mgr; nach einigen Minuten sank die hintere Körperhälfte des Tieres zur Seite. Es entwickelte sich eine schlaffe Paraplegie der Hinterbeine. Heftige Dyspnoe etwa $^1/_4$ Stunde lang. Die Lähmung ging nicht zurück. Exitus 6 Stunden später.

Digitized by Google

Hat 31 Injektionen zu 0,1—0,3 mgr, zusammen 6,8 mgr Adrenalin in 59 Tagen erhalten.

Endgewicht 1,40 (+ 0,08) kg.

Sektion: In der Bauchhöhle wenig blutigseröse Flüssigkeit. Am großen Netz hängen zahlreiche Blutcoagula. Beim Vorwälzen von Magen, Milz und Därmen zeigt sich das Peritoneum der hinteren Bauchwand oberhalb der Nieren blutig suffundiert. Die Präparation ergibt, daß das retroperitoneale Bindegewebe hinter dem Magen, der Milz und an der Radix Mesenterii von einer zusammenhängenden Blutmasse durchtränkt ist. Die Aorta ist unterhalb des Zwerchfells bis zum Abgang der Nierenarterien nicht sichtbar, sondern ebenso wie ihre zum Darm führenden Äste in das Blutcoagulum eingebacken. Weiter unten liegt die Aorta als collabierter blutleerer Strang neben der prallgefüllten Vena cava inferior. Diese und die Pfortader lassen sich in ihrem Verlauf präparieren und sind offenbar an der Blutung unbeteiligt.

In den Pleurahöhlen ein blutig seröser Erguß. An der hinteren Brustwand, besonders längs der Aorta, zahlreiche Blutungen.

Am Herzen und dem arcus aortae nichts besonderes. Die Brustaorta dagegen zeigt eine dunkelblaurote Färbung, die oben mit scharfer Grenze beginnt; oberhalb dieser Grenze ist das Gefäß schlaff und von normaler Weite, unterhalb bis zum Zwerchfell prall gefüllt und stellenweise buckelförmig aufgetrieben. Nach erfolgter Härtung in Formol ergibt ein Querschnitt durch die Aorta schon makroskopisch, daß es sich um ein Aneurysma dissecans handelt; das von der äußeren Wand abgesprengte Lumen der Aorta liegt säbelscheidenförmig in der Mitte, begrenzt von der Intima und der größeren Hälfte der Media; dann folgt eine kompakte Blutmasse; diese wird von einer gespannten Haut, die von der äußeren Schicht der Media und der Adoventitia gebildet wird, nach außen begrenzt. Lumina der Darm- und Nierenarterien frei, Wandungen nicht verändert. — Leber und Nieren hochgradig anämisch.

Kaninchen VIII. Gewicht 4,0 kg. Vom 12. X. bis 14. X. 3 Injektionen von 0,2 mgr Adrenalin. Vom 17. X. bis 24. X. 6 Injektionen von 0,3 mgr Adrenalin.

Das Tier lag nach der Injektion stets 1/4 Stunde äußerst rasch und heftig atmend auf dem Bauch.

Vom 25. X. bis 7. XI. 10 Injektionen von 0,4—0,5 mgr. Es wurde öfters einen Tag mit der Injektion pausiert, da das Tier an Gewicht abnahm, schlecht fraß und weniger munter war. Vom 8. XI. bis 15. XI. 6 Injektionen von 0,6 mgr. Am 17. XI. 1 Injektion von 0,7 mgr. Sehr heftige und langdauernde Reaktion, daher Rückgang mit der Dosis.

Am	19. XI.	Injektion	von	0,5 mgr
„	21. XI.	„	„	0,5 „
„	23. XI.	„	„	0,3 „
„	25. XI.	„	„	0,1 „

Selbst nach 0,1 mgr schon heftige Reaktion, entschieden stärker als zu Beginn des Versuchs nach 0,2—0,3 mgr! Freßlust jedoch wieder normal. Geringe Gewichtszunahme.

Digitized by Google

Am 1. Dezember Bestimmung des Blutdrucks in der rechten Carotis. Anfangsdruck im Mittel 160 mm Hg. Nach Injektion von 0,2 mgr Adrenalin steigt der Blutdruck auf 260 mm, fällt nach ca. 8 Minuten auf 58 mm, um sich dann langsam auf 120 mm zu erheben. Starke Dyspnoe.

Das Tier erholte sich anfangs ganz gut, ging dann aber plötzlich 1 Stunde nach dem Eingriff zugrunde.

Hatte 30 Injektionen von 0,2—0,7 mgr, zusammen 12,8 mgr Adrenalin in 48 Tagen erhalten. Endgewicht 3,8 kg (— 0,2).

Sektion: Hypertrophie und Dilatation des Herzens. In der Aorta bis zum Abgang der Darmarterien hochgradige Adrenalinveränderungen. Alle übrigen Gefäßstämme frei. — Oedem und blutige Infarkte in den Lungen. — Hyperämie des Gehirns. — Die Leber zeigt eine eigentümliche Sprenkelung auf Oberfläche und Querschnitt.

Ich gebe zur Übersicht eine Tabelle dieser Versuche, in der sie nach der Zahl der Injektionen geordnet sind:

Versuch	Zahl der Injektionen	Dosen (mgr)	Gesamtmenge Adrenalin (mgr)	Versuchsdauer	Aorta	Nierenarterien	Besondere Bemerkungen
I.	10	0.1	1.0	20 Tage	+	— —	—
V.	10	0.1—0.4	2.5	10 „	+	+ +	—
II.	22	0.1	2.2	45 „	+	+ +	—
III.	23	0.1	2.3	46 „	+	— —	—
VI.	27	0.1—0.3	5.6	52 „	+	— —	—
VIII.	30	0.2—0.7	12.8	48 „	+	— —	Leberveränderung
VII.	31	0.1—0.3	6.8	59 „	+	— —	Aneurysmadissecans
IV.	60	0.1—1.0	18.0	61 „	+	+ +	Apoplectische Narben im Gehirn.

Methodik und Symptomatologie.

Bei der Methodik der Adrenalininjektionen handelt es sich lediglich darum, den Kaninchen Wochen und Monate hindurch täglich oder alle 2—3 Tage wässerige Adrenalinlösung in die Ohrvenen zu spritzen.

Man verwendet am besten große Hasen von über 2 kg Gewicht mit gut entwickelten Ohrvenen. Die Flüssigkeit strömt weiter, ohne lokal eine sichtbare Wirkung auszuüben. Wenn das Tier bei der Injektion ruhig gehalten hat, so kann man oft am nächsten Tag genau an derselben Stelle wieder injizieren. Schwierigkeiten wegen Thrombosierung der Venen stellen sich erst nach 20—30 Injektionen ein. Eine Entzündung oder Vereiterung habe ich niemals beobachtet.

Verwendet habe ich fertige im Handel befindliche Adrenalinlösungen von Parke, Davis & Cie. in London, die nach folgendem Rezept zusammengesetzt sind: Rp. Adrenalin. hydrochlor. (Takamine) 0.1, Natr. chlorat. 0.7, Chloreton. 0.5, Aqu. dest. 100.0. Außerdem kam „Adrénaline Clin“ und Suprarenin-Hoechst zur Anwendung.

Digitized by Google

Letzteres Präparat wird nach Öffnen der Flasche bräunlich und scheint an Wirksamkeit abzunehmen.

Die Dosen variieren in den angeführten Versuchen zwischen 0.1 und 1.0 ccm einer Adrenalinlösung von 1:1000, was 0.1 bis 1.0 mgr Adrenalin entspricht. Josué hat Kaninchen von 2 kg „3 Tropfen" injiziert, was man 0.15—0.2 ccm = ca. 0.1 mgr pro Kilo gleichsetzen kann, und berichtet, daß 4 Tropfen schlecht vertragen würden. Lesage [1]) gibt 0.1—0.2 mgr pro Kilo als letale Dosis für Kaninchen und Hunde an.

Ich habe die Erfahrung gemacht, daß die Kaninchen verschieden empfindlich gegen das Gift sind und daß man — wenigstens bei intravenöser Injektion — nicht gut von einer allgemein gültigen letalen Dosis sprechen kann.

Es ist mir recht häufig vorgekommen, daß ein Tier kurz nach der Injektion einer sehr kleinen Dosis (ca. 0,05 mgr pro Kilo) plötzlich in Krämpfe verfiel und rasch verendete, ohne daß sich bei der Sektion jedesmal eine Todesursache feststellen ließ. Ich habe diesen Tod sowohl bei nicht vorbehandelten Tieren beobachtet, als auch bei solchen, die bereits einige Wochen Adrenalin bekommen und die gleiche Dosis ohne abnorm heftige Erscheinungen öfters vertragen hatten. Andrerseits blieben einige Kontrolltiere am Leben, nachdem sie 0.3 mgr pro Kilo (nahezu eine ganze Pravazspritze einer Lösung von 1 : 1000) als erste Injektion erhalten hatten.

Bezüglich der charakteristischen Reaktionserscheinungen, welche die Tiere nach der Injektion zeigen, verweise ich auf meine Versuchsprotokolle und die grundlegenden Arbeiten von Oliver und Schäfer [2]), Cybulski und Szymonowicz [3]), und R. Gottlieb [4]). Ich habe mich mehrfach davon überzeugt, daß bei den von mir verwendeten Dosen wenige Sekunden nach Beginn der Injektion der Blutdruck rapid um 80 bis 100 mm Hg ansteigt, nach 1 bis 5 Minuten aber wieder zur Norm herabsinkt.

Die erwähnten plötzlichen Todesfälle können durch akutes Erlahmen des linken Ventrikels oder durch Respirationslähmung verursacht sein; auf letztere Möglichkeit weist das mehrmals von mir beobachtete Weiterschlagen des Herzens nach völligem Atemstillstand hin. In den Fällen mit Oedem und blutiger Infiltration der Lunge wäre daran zu denken, daß die auf der Höhe der Adrenalinwirkung eintretende enorme Plethora der Lunge („Lungenstarre") zum Tode geführt hat.

---

1) Arch. int. d. Pharmakodynam. XIII. 1904.
2) Journal of Physiol. Bd. XVIII. S. 230. 1895.
3) Pflüger's Archiv Bd. 64. S. 97. 1896.
4) Dieses Archiv Bd. 38, 1897 u. Bd. 43, 1900.

Digitized by Google

Im weiteren Verlauf der Behandlung trat nun bei einigen Tieren eine unverkennbare Abnahme der Reaktionserscheinungen, d. h. der Apathie und Dyspnoe ein, besonders deutlich bei Versuch IV. Diesem Tiere konnte schließlich 1.0 mgr, des zahnfache der Anfangsdosis, täglich injiziert werden, ohne daß die Symptome die anfängliche Intensität wieder erreicht hätten. In anderen Fällen — z. B. Versuch VIII — beobachtete ich jedoch das Gegenteil: Das Tier reagierte von Tag zu Tag heftiger auf die gleiche, sowie auf erheblich kleinere Dosen, als es vorher erhalten hatte. Es scheint also manchmal, aber nicht regelmäßig, bei längerer Behandlung eine Art Gewöhnung an die Giftwirkung des Adrenalins einzutreten.

Vincent [1]), Cybulski (l. c.), Herter und Wakeman [2]) haben ebenfalls bei wiederholten Adrenalininjektionen eine steigende Toleranz gegen die Giftwirkung beobachtet. Man kann aber höchstens von einer partiellen Immunität gegen das Adrenalin reden, da eine Abnahme der blutdrucksteigernden Wirkung nicht eintritt. Ich habe bei Versuch VIII nach 30 intravenösen Injektionen und bei einem andern Tier (Versuch IX auf S. 204), das 50 intraperitoneale Injektionen erhalten hatte, festgestellt, daß 0.2 bezw. 0.1 mgr Adrenalin intravenös genau denselben Effekt auf den Blutdruck ausübt, wie bei nicht vorbehandelten Tieren.

Eine sehr weitgehende Toleranz gegen hohe Adrenalindosen konnte ich bei folgenden Versuchen erzielen:

Versuch XXI: Kaninchen von 1.45 kg erhält am 17. II. 5 intravenöse Injektionen von je 0.15 mgr Adrenalin in Pausen von 2—3 Stunden.

Am 18. II. erhält es 2 Injektionen von 0.3 mgr, abends eine solche von 1.0 mgr ohne Schaden. Das Tier erholte sich wieder trotz heftiger Reaktionserscheinungen. Es hat also schließlich 0.7 mgr pro Kilo „vertragen".

Versuch XXII [3]): Kaninchen von 2,2 kg. Erhält am 1. III. 4 intravenöse Injektionen von je 0.2 mgr Suprarenin.

Am 2. II. erhält es, während die Carotis mit dem Manometer verbunden ist, 0.2 mgr, 1 Stunde später 1.0 mgr, wieder 1 St. später 2,5 mgr Suprarenin in die Vena jugularis injiziert. Jedesmal trat starke und der Dosis entsprechend lang dauernde Blutdrucksteigerung ein. Das Tier erholte sich vollständig wieder, hatte also 1,1 mgr pro Kilo in einer Injektion vertragen.

---

1) Journal of Physiol. Bd. 22. S. 111.

2) Virchow's Archiv. Bd. 169 S. 479. 1902.

3) Die Versuche XXII. u. XXIII. hat Herr Dr. Plenge im hiesigen physiologischen Institut in meinem Beisein vorgenommen und war so liebenswürdig, mir die Protokolle, die ich im Auszug wiedergebe, zu überlassen.

Digitized by Google

Versuch XXIII: Kaninchen von 3,35 kg; erhielt am 10. III., nachdem die Carotis mit dem Manometer verbunden war, 1.0 mgr = 0.3 mgr pro Kilo, eine Stunde später 2,5 mgr Adrenalin in die Vena jugularis injiziert. Beide Male entsprechende Blutdrucksteigerung. Das Tier erholte sich vollständig wieder, nachdem es mehr als 0.7 mgr erhalten hatte.

Nach diesen wenigen Versuchen läßt sich bereits folgendes sagen:

1. Es kommt vor, daß Kaninchen primär 0.3 mgr Adrenalin pro Kilo Körpergewicht vertragen (Versuch XXIII). Wenn also bei Versuch IV. nach wochenlanger Adrenalinbehandlung schließlich 1,0 mgr = ca. 0.3 pro Kilo ohne Schaden gegeben wurden, so ist daraus nur mit großer Vorsicht auf eine Gewöhnung zu schließen.

2. Kaninchen vertragen 0.7 mgr (Versuch XXI) und sogar bis 1.1 mgr (Versuch XXII.) pro Kilo, wenn sie an demselben Tage bereits eine oder mehrere intravenöse Adrenalininjektionen erhalten haben, ohne daß dabei die Blutdrucksteigerung und die Wirkung auf die Atmung geringer würden.

Die Bedingungen, unter denen diese eigentümliche Toleranz gegen das mitunter so gefährliche Gift eintritt, müssen noch genauer erforscht werden, ehe man über ihre Ursachen diskutieren kann.

Den Urin habe ich nur bei einigen meiner Versuchstiere täglich untersucht; ich fand niemals Eiweiß darin. Zucker ließ sich gelegentlich — aber keineswegs regelmäßig — im Anschluß an die Adrenalininjektion nachweisen.

Das Körpergewicht der Versuchstiere zeigte eine langsam fortschreitende Abnahme besonders dann, wenn die Injektionen täglich vorgenommen wurden. Zum Teil ist dies gewiß durch eine Abnahme der Freßlust verursacht. Bei Versuch VI und VII trat sogar eine Gewichtszunahme ein, da die Tiere während der Versuchsdauer noch wuchsen. Bei der Sektion meiner sämtlichen Tiere, auch derer, die an Gewicht abgenommen hatten, fand ich ein gut entwickeltes Fettpolster und keine auffallenden Zeichen von Kachexie. Auf irgend welche Ernährungsstörung die sich auch unabhängig von der Beeinflussung der Nahrungsaufnahme entwickelt, kann ich keine weiteren Schlüsse ziehen.

---

1) Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 71. S. 146. 1901 und Pflüger's Archiv-Bd. 90. 1902.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 1209.

3) Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 478.

4) Journal of Physiol. Bd. 29. S. 268. 1903.

5) Virchow's Arch. Bd. 169. S. 479. 1902.

Digitized by Google

Von gelegentlich bei den Tieren beobachteten schwereren Symptomen möchte ich die bei Versuch VII 6 Stunden vor dem Tode eingetretene Lähmung der hinteren Körperhälfte erwähnen; sie läßt sich aufs beste durch das bei der Sektion gefundene Aneurysma dissecans erklären. Der Bluterguß in die Aortawand hatte das Lumen des Gefäßes so komprimiert, daß die Zirkulation in der Bauchaorta zum mindesten stark vermindert, wenn nicht ganz aufgehoben war. Daraus folgte dann die Lähmung der beiden hinteren Extremitäten, wie wir sie auch bei experimenteller Ligatur der Bauchaorta beobachten.

Die Paraplegie der Hinterbeine, die sich bei Versuch IV entwickelte, ist nicht auf die Adrenalinbehandlung, sondern auf andere unbekannte Ursachen zurückzuführen; sie trat gleichzeitig bei mehreren Tieren unseres Stalles auf. Eine Blutung im Rückenmark fand sich bei der Sektion nicht, und die Gehirnblutungen können natürlich nicht für die Paraplegie verantwortlich gemacht werden.

Die anatomischen Veränderungen.

Der Sektionsbefund zeigte bei den Tieren, die im Anschluß an eine Adrenalininjektion zu Grunde gingen (Vers. I. II. V. VI. VII.) — abgesehen von der Erkrankung der Aorta — eine Reihe von Erscheinungen, die schon von verschiedenen Autoren als charakteristisch für die akute Adrenalinvergiftung bezeichnet worden sind [1]), und die ich an zahlreichen Kontrolltieren zu beobachten Gelegenheit hatte.

Am häufigsten fand sich Oedem und haemorrhagische Infarzierung der Lunge, blutig seröser Erguß in der Bauch- und Brusthöhle, Hämorrhagien in den serösen Häuten. Wechselnd war der Befund am Herzen: Manchmal war es in toto schlaff, öfters aber war der linke Ventrikel leidlich kontrahiert, das rechte Herz jedoch strotzend mit Blut gefüllt und so prominent, daß sich eine Furche längs des Septum ventricul. bildete; daran schloß sich starke Überfüllung im ganzen Venensystem.

Der wichtigste und interessanteste Befund war nun die nach längerer Versuchsdauer regelmäßig bestehende Erkrankung der Aorta. Schneidet man die Aorta auf, so bieten die über die Gefäßwand in wechselnder Ausdehnung hingestreuten Erkrankungsherde ein so charakteristisches Bild, daß man, solange es nicht gelingt mit anderen Substanzen dieselben Veränderungen zu erzeugen, mit vollem Rechte von einer spezifischen Adrenalinerkrankung reden kann.

---

1) Vergl. u. a. S. Amberg, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90. 1902.

Digitized by Google

Josué gibt in seiner zweiten Mitteilung [1]) an, daß die Aorta dilatiert und ihre Wand bedeckt sei mit „plaques calcaires“ von wechselnder Größe, die glatt und glänzend aussehen, ein etwas eingesunkenes Zentrum und scharfe Grenzen besitzen und vielfach zu Herden von großer Ausdehnung konfluieren. Er bezeichnet den ganzen Prozeß als typisches „Atherom der Aorta“.

Wenn man die Aorta eines mittelschwer vergifteten Tieres (Versuch IV, VIII.) unaufgeschnitten in situ betrachtet, so erscheint sie besonders im Brustteil nicht mehr als glattes zylindrisches Rohr, sondern zeigt mehrfache 1/4 bis 1 cm lange, unregelmäßig begrenzte Erweiterungen, die aber nicht zirkulär das ganze Lumen umfassen, sondern sich als niedrige, buckelförmige Auftreibungen der Wand darstellen. Die Kuppe dieser Erhebungen fühlt sich hart an, läßt sich aber leicht eindrücken. Beim Aufschneiden der Aorta charakterisieren sich die schon von außen erkennbaren zirkumskripten Ausbuchtungen leicht als parietale Aneurysmen. Die größeren Aneurysmen sind offenbar entstanden durch Konfluenz einer Reihe kleinerer und ganz flacher näpfchenförmiger Herde, die sich vereinzelt und in Gruppen auch an anderen Stellen der Intima finden. Es sind dies die „plaques calcaires“ Josué's, stecknadelkopfgroße, rundliche bis ovale, scharf begrenzte Herde, mit oft leicht prominentem Rand und dellenförmig eingesunkenem Zentrum, von weißlicher Farbe und ziemlich harter Konsistenz. Werden sie größer, so erscheint die Wand schließlich ganz dünn und pergamentartig. (Vergl. hierzu Fig. 1, Seite 186.)

Außer diesen typischen Herden findet man Stellen ohne nachweisbare Verhärtung, an denen kleinste napfförmige Impressionen in Beeten zusammenliegen; sie sehen eigentlich nur wie rundliche Substanzverluste in der Intima aus. Eine dritte Form der Veränderungen besteht in weißlichen harten Stippchen, die wie kleine Kalksplitter der Intima aufliegen, und streifenförmigen Rauhigkeiten, die oft reihenweise zusammenstehen.

Daß derartige Veränderungen bei normalen Kaninchen vorkommen, darf als ausgeschlossen gelten; ich habe eine große Anzahl Aorten mit völlig negativem Ergebnis darnach durchmustert. Vergleichen läßt sich aber das makroskopische Aussehen der Herde bis zu einem gewissen Grade mit den Verkalkungen der Aorta, die v. Eiselsberg [2]) bei einem Schafe 7 Monate nach Totalexstirpation der Schilddrüse beobachtete; die Abbildung zeigt deutlich ganze Beete von näpfchenartigen Herden auf der Intima.

---

1) Athérome artériel et Artériosklérose. La Presse méd. No. 36. 4. Mai 1904.

2) Die Krankheiten der Schilddrüse, Deutsche Chirurgie: Lief. 38. S. 47. 1901.

Digitized by Google

Der Hauptsitz der beschriebenen Erkrankung ist die Brustaorta; hier zeigt sich der Prozeß stets am meisten ausgedehnt. Kleinere und weniger zahlreiche Herde findet man meist in der Bauchaorta; bei Versuch VIII, einem der am energischsten vergifteten Tiere, blieb sie merkwürdigerweise ganz frei, während bei Versuch V schon nach 10 Injektionen ein ziemlich großer Herd unterhalb des Abganges der Darmarterien zu finden war.

Die Ausdehnung und Schwere der Aortenerkrankung erwies sich bei meinen Versuchen im allgemeinen als abhängig von der Zahl der Adrenalininjektionen und der Höhe der injizierten Dosen, d. h. also im wesentlichen von der Gesamtmenge Adrenalin, die injiziert wurde.

Das Minimum der Veränderungen erhielt ich bei Versuch I nach 10 Injektionen von 0,1 mg; bei einem Tier, das 7 Injektionen von 0,1—0,2 mg erhalten hatte, fand ich noch keine makroskopischen Läsionen, ebenso bei einem andern Tier, das nach 16 Injektionen von 0,1—0,2 mg getötet wurde! Da außerdem Rzentkowski (l. c.) schon nach 3 (bezw. 2) Injektionen von ca. 0,2 mg innerhalb 4 Tagen kleine Verkalkungsherde auftreten sah, so ergiebt sich, daß die untere Grenze für das Auftreten der Erkrankung für verschiedene Tiere eine sehr verschiedene ist.[1])

Die stärkste Erkrankung wurde in meinen bisherigen Versuchen beiTier IV erreicht, das 60 Injektionen innerhalb 61 Tagen, zusammen etwa18,0 mg Adrenalin erhielt.

Die Aorta, deren Brustteil ich in umstehender Abbildung (Fig. 1) photographisch wiedergebe, ist in ihrer ganzen Länge mit zahllosen kleineren und größeren Verkalkungsherden bedeckt und zeigt die oben beschriebenen wandständigen Aneurysmen in schönster Ausbildung.

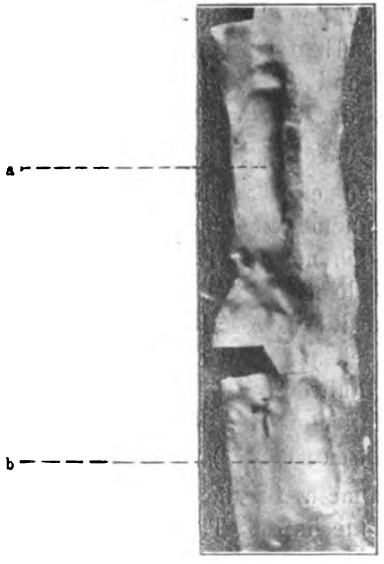
Von größtem Interesse ist nun die Frage, ob die Erkrankung sich auch auf die Zweige der Aorta und die kleineren Arterien fort setzt. Josué macht hierüber keine Angaben. Ich habe bis jetzt nur im Stamm der Nierenarterien Verkalkungsherde gefunden und zwar nur bei drei Versuchstieren. Das Übergreifen der Erkrankung auf dieNierenarterien scheint aber nicht — jedenfalls

1) Leider erst nach Abschluss des Manuscriptes erhob ich bei einem Kaninchen folgenden höchst überraschenden Befund: Das Tier hatte eine einmalige Injection von 0.3 mgr. Adrenalin erhalten und ging 14 Tage später zu Grunde; die Sektion ergab eine enorme über die gesamte Gefässwand ausgedehnte Erkrankung der Aorta. Dieser noch weiter zu untersuchende Befund steht einstweilen nicht im Widerspruch mit den in dieser Arbeit entwickelten Anschauungen über die Entstehung der Adrenalinerkrankung.

Digitized by Google

nicht allein! — von der Versuchsdauer und der Adrenalinmenge ab hängig zu sein, da ich es bei 2 Tieren (Versuch II und V) nach 10 Injektionen in 12 Tagen und 20 Injektionen in 45 Tagen beobachtete, während sich bei Versuch VI, VII und VIII nach 27, 31 und 30 Injektionen noch keine Veränderungen an den Nierenarterien nachweisen ließen. Die stärkste Erkrankung trat wiederum bei Versuch IV auf. Beide Nierenarterien waren in starre, stellenweise dilatierte Röhrchen umgewandelt und bis in die beiden ersten Endzweige am Hilus der Nieren erkrankt. Die Nierenarterien scheinen demnach nächst der Aorta ein Prädilektionssitz der Erkrankung zu sein; der Zufall kann aber auch dabei mitgespielt haben, und es liegt einstweilen kein Grund gegen die Möglichkeit vor, daß sich dieselben Veränderungen auch gelegentlich an den Karotiden und anderen großen Arterienstämmen finden werden.

Fig. 1.



Vers. IV. Aorta eines Kaninchens nach 60 intravenösen Adrenalininjektionen, aufgeschnitten, von der Innenseite gesehen. Vergrößerung 2:1
bei a großes Aneurysma mit zahlreichen Verkalkungsherden am rechten Rande.
bei b flache verkalkte Ausbuchtung der Wand.

Da ich nun, wie ich gleich hier bemerken will, in den kleinen Körperarterien, speziell innerhalb der Organe, bis jetzt keine Erkrankung gefunden habe, so muß ich meine auf dem Kongreß für innere Medizin (l. c.) geäußerte Meinung über die Wirkungsweise der Adrenalininjektionen in diesem Punkte rektifizieren.

Ich habe damals unter dem Eindruck der gerade erfolgten Sektion von Tier IV, bei dem sich schwere Veränderungen in der Aorta und den Nierenarterien, ferner zahlreiche apoplektische Herde im Gehirn vorfanden, gesagt, daß wir mit intravenösen Adrenalininjektionen eine hochgradige Erkrankung „der Körperarterien speziell der Aorta" erzeugen können. Diese Behauptung läßt sich in ihrer Allgemeinheit nicht aufrecht erhalten, denn aus dem bisher von mir untersuchten Material geht hervor, daß die schwere Arterienerkrankung bisweilen zwar auf einen Zweig der Aorta übergreift, stets aber am Hilus der Organe Halt macht.

Digitized by Google

Histologische Untersuchungen.

Zum Zweck der histologischen Untersuchung wurden die Aorten und die Organe in 10 Proz. Formalinlösung oder 96 Proz. Alkohol, gelegentlich auch in Sublimat gehärtet, in Paraffin oder Celloidin eingebettet, oder direkt mit dem Gefriermikrotom geschnitten.

Als Färbemethoden wurden vorwiegend angewendet: Die van Gieson'sche Methode in der von Weigert[1]) angegebenen Modifikation, die äußerst prägnante und für mikrophotographische Aufnahmen sehr geeignete Präparate liefert, ferner Hämatoxylin-Eosin, Elastikafärbung mit Resorcinfuchsin nach Weigert, Protoplasmafärbungen mit Toluidinblau, Chresylviolett oder polychromem Methylenblau und außerdem die meisten der zum Nachweis von Kalk, Eisen und Fett üblichen Methoden.

Um ein möglichst getreues Bild des ganzen Prozesses zu liefern, habe ich eine Reihe Mikrophotographien im Laboratorium der psychiatrischen Klinik angefertigt und dieser Arbeit beigegeben. Ich habe in erster Linie typische Bilder ausgewählt und besonders Übergangsstellen berücksichtigt, die den direkten Vergleich mit dem normalen Gewebe ermöglichen. Im Text werde ich mich auf die betreffenden Abbildungen beziehen.

Untersucht man einen der oben beschriebenen, etwa stecknadelkopfgroßen Plaques in der Aorta auf einem mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson gefärbten Querschnitt, so sieht man mit schwacher Vergrößerung, daß sich ausgesprochene Veränderungen in der Media entwickelt haben (vergl. Tafel VIII, Fig. 1). Die Media, die ja den überwiegenden Hauptteil der Gefäßwand bildet, erscheint in der Mitte des Herdes um ein Geringes verschmälert, eigentlich nur wie zusammengepreßt, an seinem Rande dagegen leicht gegen das Gefäßlumen vorgewölbt, so daß eine angedeutet wallartige Begrenzung gegen die umliegende Gefäßwand entsteht. In diesem Gebiet sind nun besonders die mittleren Schichten der Media hochgradig verändert: an Stelle der mit den elastischen Lamellen alternierenden Kernreihen, liegen kernlose, höchst unregelmäßige, oft eckig begrenzte Schollen, die mehrfache Lücken zwischen sich lassen. Diese scholligen Massen färben sich mit Eosin rosa, nach van Gieson gelb, oder nehmen stellenweise dunklen Hämatoxylinton an und erweisen sich somit als nekrotisches, wahrscheinlich in Verkalkung begriffenes Gewebe. Nur die glänzenden elastischen Lamellen sind als Reste der normalen Struktur in den meisten Schollen erhalten. Die Muskelkerne fehlen innerhalb des nekrotischen Gewebes ganz, zeigen sich in der näheren Umgebung stark pyknotisch und degeneriert und in den innersten und äußersten relativ normalen Schichten der Media als sehr schmale, dicht aneinander gerückte, dunkel gefärbte Stäbchen.

Die einfache Endothellage, die die Intima der Aorta repräsentiert,

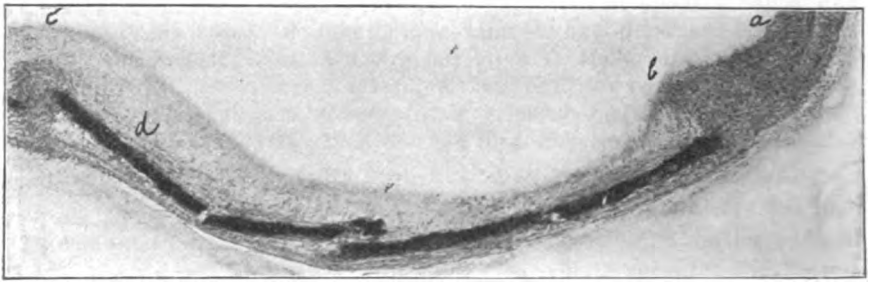
1) Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. Bd. 21. 1904. S. 1.

Digitized by Google

ist an dem abgebildeten Herd nicht verändert; ich bemerke aber, daß ich sie in diesem Stadium öfters schon verdickt gefunden habe. An der Adventitia und den Vasa vasorum sieht man keine Veränderungen.

Die elektive Färbung der elastischen Gewebsbestandteile

Fig. 2.



Vers. IV. Querschnitt durch die Aorta eines Kaninchens nach 60 Adrenalininj. (Haematox. Eosinfärbung, Zeiss Planar ohne Ocular).
Von a bis b normale Aorta; von b bis c aneurysmatische Ausbuchtung der Wand mit grossen Kalkplatten in der Media, links verdickte Intima.
d: Grenze zwischen Media und Intima.

mit Weigerts Resorcinfuchsin liefert ein sehr eigenartiges Bild, das ich auf Fig. 2 der Tafel wiedergebe. Das Präparat stammt nicht von der gleichen Stelle wie Fig 1, sondern von einem ganz analogen, aber vor der Untersuchung entkalkten Herd, der der Größe nach schon etwas weiter entwickelt war, dagegen eine relativ geringere Zerstörung der Media erkennen läßt.

Fig. 3.

Versuch IV. Querschnitt durch die Wand eines Aortenaneurysmas beim Kaninchen nach 60 Adrenalininjectionen.
(Färbung des elastischen Gewebes mit Orceïn, ohne Kernfärbung, Zeiss Planar, ohne Ocular.)
i Intima, stark verdickt, m Media, verschmälert: die elastischen Lamellen gestreckt, aneineinandergerückt, degeneriert u. zerfallen.

Die elastischen Lamellen verlaufen im Bereich des Herdes in den mittleren Schichten der Media vollständig gestreckt und liegen dichter als unter normalen Verhältnissen beisammen; jen-

Digitized by Google

seits des Herdes zeigen sie sehr starke Kräuselungen und gehen unvermittelt, oft mit steiler Knickung in den gestreckten Verlauf über. An einzelnen Stellen lassen sie scharfe, aber nur kurze Unterbrechungen ihrer Kontinuität, und im übrigen Verlauf deutliche, aber nicht hochgradige Degenerationserscheinungen erkennen; sie sind schwächer lichtbrechend, weniger scharf begrenzt, ungleichmäßiger gefärbt und häufig wie aufgesplittert. Das feinere zwischen den Hauptlamellen aufgespannte Netz von elastischen Fasern zeigt an wenigen Stellen gröbere Defekte, ist aber im ganzen gut erhalten.

Die beiden beschriebenen Herde stellen ein häufig beobachtetes Anfangsstadium der Aortenerkrankung dar und illustrieren sehr deutlich den herdförmigen Charakter des Prozesses.

Untersucht man bei länger behandelten Tieren Schnitte durch größere Verkalkungsherde, die sich bereits aneurysmatisch auszubuchten beginnen, so findet man den Prozeß wesentlich nach drei Richtungen weiter entwickelt: Die Media ist erheblich verdünnt, die nekrotischen Partien sind in größere stark verkalkte Schollen und Platten umgewandelt und die Intima ist beträchtlich gewuchert. Die Media kann schließlich bis auf $^1/_3$ ihrer ursprünglichen Dicke reduziert sein und die Intima den größeren Teil der Gefäßwand ausmachen. In Figur 2 auf voriger Seite ist ein Querschnitt durch eine solche Stelle reproduziert, der etwa die Hälfte der Aortenwand umfaßt; hier ist die Media wie gepanzert mit großen, sich übereinander schichtenden Kalkplatten und nach innen und außen von diesen auf ein ganz schmales Band reduziert. Um die Kalkplatten findet sich in diesem vorgeschrittenen Stadium eine Ansammlung von Zellen, auf die ich später zurückkommen werde.

Ein mit Orcein gefärbtes Präparat von derselben Stelle (Fig. 3 S. 188) läßt wiederum die elastischen Lamellen in geradegestrecktem Verlauf, dicht und vollkommen parallel aneinanderliegend erkennen; dabei sind sie fleckweise hochgradig zerstückelt oder ganz verschwunden. Die Intima enthält ein Netz von elastischen Fasern, in das die Kerne meist spindelförmiger Zellen (s. später!) eingebettet sind.

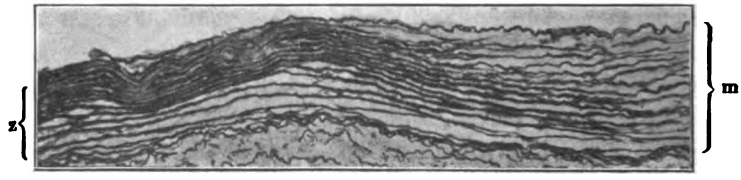
Die Verkalkungsherde finden sich jedoch nicht allein in der Wand der Aneurysmen, sondern man trifft sie oft an makroskopisch nur verdickt aussehenden Stellen vor in Gestalt von kleineren in die Media eingebetteten Klumpen, die — bei länger vergifteten Tieren — von starken Zellansammlungen umgeben sind. Ein anderes Bild entsteht, wenn die Verkalkung ausschließlich die innersten Schichten der Media befällt; makroskopisch imponieren solche Stellen als flächenhafte Rauhigkeiten der Intima und wölben sich nach der Härtung stark convex in das Lumen vor.

Digitized by Google

In einem gewissen Gegensatz zu den bisher geschilderten Veränderungen stehen nun einige Befunde an Stellen, die makroskopisch entweder gar nicht auffallen, oder nur eine geringe Verdünnung und weißliche Verfärbung erkennen lassen. An einem Querschnitt durch eine solche Stelle ist von einer herdförmigen Verkalkung nichts zu sehen, sondern es springen zwei Dinge in die Augen: die Verschmälerung der Aortenwand auf ein Drittel bis die Hälfte ihrer Dicke, und ein über große Strecken des Umfangs verbreiteter Kernschwund.

Van Gieson-Präparate und Protoplasmafärbungen lassen erkennen, daß die Kerne der Muskelzellen in den mittleren Schichten der Media absolut verschwunden und nur noch nach außen und innen in ein bis zwei Reihen vorhanden sind. Normale Muskelkerne findet man jedoch auch in diesen Schichten nicht, sondern nur ihre sehr eigenartigen Degenerations- und Zerfallsprodukte. Auf Fig. 3 der Tafel ist ein derartige Stelle abgebildet.

Fig. 4.



Versuch V. Querschnitt durch die Aorta eines Kaninchens nach 10 Adrenalininjectionen. (Sublimat, Alkohol, Paraffin, Färbung d. elast. Gew. nach Weigert. Zeiss AA mit Proj. ocul. 2. m Media, rechts relativ normal, links verschmälert. z Zone mit gestreckten, aneinander gerückten, degenerierten elast. Lamellen, entsprechend der Zone mit völligem Kernschwund.

Die elastischen Lamellen sind entsprechend der Abnahme der Wanddicke in einer ziemlich breiten Zone weniger stark gekräuselt als normal, stellenweise auch gestreckt und so dicht aneinandergerückt, daß ein Zwischenraum kaum mehr erkennbar ist. Die Schicht der vollkommen parallel aneinandergedrängten Lamellen bildet eine im ganzen dunklere Zone der Gefäßwand, die in eigentümlichen großen Wellen verläuft (vergl. obenstehende Figur 4). Degenerationserscheinungen mäßigen Grades, im Sinn einer Abnahme der Lichtbrechung und schlechten unregelmäßigen Färbung sind deutlich nachweisbar.

Diese durch den ausgedehnten Kernschwund ausgezeichneten Veränderungen sind nicht so herdförmig abgegrenzt wie die verkalkten Partien, sondern gehen mehr diffus in normales Gewebe über. Sie sind äußerlich schwer zu entdecken und ich habe mehrfach Stellen, die mir verdächtig erschienen, vergeblich untersucht. Andrerseits findet man kleinere kernlose Flecken recht häufig

Digitized by Google

bei den hochgradig erkrankten Tieren, und am Rande der Verkalkungsherde läßt sich nicht selten eine Übergangszone gegen das normale Gewebe nachweisen, in der die Muskelkerne gänzlich fehlen. Wir werden sehen, daß uns vor allem diese Befunde über die Histopathogenese der Erkrankung Aufschlüsse geben können.

Bevor ich mich zur Besprechung der Pathogenese und der histologischen Details wende, sei auf die ganz analogen Veränderungen hingewiesen, die an den Nierenarterien auftreten können.

Die Nierenarterie des Kaninchens ist nach dem sogenannten muskulösen Typus gebaut; die sehr kräftig entwickelte muskulöse Media ist von zahllosen feinen elastischen Fasern durchsetzt; nach innen ist sie begrenzt von der Lamina elastica interna und der einfachen Endothellage der Intima, nach außen von der sogenannten Lamina elastica externa, d. h. den mehrfachen starken elastischen Gewebszügen der Adventitia.

Das häufigste Bild ist wiederum das eines herdförmigen Prozesses in der Media.

Man sieht bei kurz behandelten Tieren (Versuch II, V) an nach van Gieson gefärbten Querschnitten eine kleinere dunkel mit Hämatoxylin gefärbte Platte in die Media parallel mit der Ringmuskulatur eingelagert. Nach dieser Platte zu konvergieren die umliegenden Gewebsbestandteile, die Muskelkerne, die elastischen und Bindegewebsfasern; die Lamina elastica interna ist an der darüberliegenden Stelle ein wenig eingezogen. Diese Einziehung ist fast immer von einer Verdickung der Intima ausgefüllt.

Der ganze Herd sieht — in seinen gröberen Umrissen — aus wie eine Narbe nach einer umschriebenen tiefliegenden Läsion des Mediagewebes. An den fortgeschrittenen Herden zeigen sich nun viel größere Strecken der Media in solche schmale, starr aussehende, diffus gefärbte Platten umgewandelt und die Gesamtdicke auf 1/3 bis 1/4 des Normalen reduziert; die etwa noch vorhandenen kernhaltigen Schichten der Media sind hochgradig komprimiert; die Intima ist ziemlich stark gewuchert. In Elasticapräparaten sieht man innerhalb der Platten zahlreiche vollkommen gestreckte elastische Fasern dicht aneinandergedrängt dahinziehen.

An anderen Stellen dieser Nierenarterien fand ich in der Wand einer circumscripten Ausbuchtung, eines typischen „Näpfchens", größere, unzweifelhaft verkalkte Schollen in der Media, genau analog em an der Aorta beobachteten Bilde.

Von großem Interesse ist, daß sich Partien mit vollkommenem Kernschwund ohne gleichzeitige Verkalkung auch an der Nierenarterie nachweisen ließen; die Media liegt in Kernpräparaten von diesen Stellen als ganz schmales helles Band zwischen Adventitia

Digitized by Google

und Intima, und läßt nur in der äußersten und innersten Schicht unförmliche dunkel gefärbte Kernreste erkennen.

Zu wie hochgradigen Veränderungen die Erkrankung führen kann, sieht man an einem Querschnitt durch die Nierenarterie des am stärksten vergifteten Tieres (Versuch IV), der in Fig. 7 der Tafel wiedergegeben ist.

Das Lumen der Arterie ist stark erweitert; nur etwa der vierte Teil des Umfangs zeigt noch relativ normales Mediagewebe. In der übrigen Peripherie ist die Media verschmälert und ausgebuchtet, von zahlreichen kernlosen Platten durchsetzt, in deren Umgebung sich massenhaft Zellen — z. T. Riesenzellen — angesammelt haben. Die hochgradige Wucherung der Intima läßt sich am schönsten an einem Elasticapräparat (Fig. 6 der Tafel) sehen, das von einer erheblich dilatierten Partie desselben Gefäßes stammt. Die Lamina elast. interna ist an einigen Stellen ganz unterbrochen. Ich hebe noch hervor — was auf der Reproduktion nicht mit genügender Schärfe zum Ausdruck kommt, — daß in der Media fast überall, besonders in den Platten, die feinen elastischen Fasern noch erkennbar sind.

Histopathogenese.

Es fragt sich nun, welchen Aufschluß die genauere histologische Analyse über die eigentliche Natur des in seinen typischsten Erscheinungsformen bereits skizzierten Prozesses gibt.

Ohne Zweifel steht ja an den meisten und gerade makroskopisch sofort sichtbaren Herden die herdförmige Verkalkung der Media im Vordergrund des histopathologischen Bildes; sie allein wurde auch von Josué in seiner ersten Publikation als Ergebnis der mikroskopischen Beobachtung hervorgehoben. Bekanntlich tritt aber Verkalkung nur im geschädigten, absterbenden oder abgestorbenen Gewebe ein. Es handelt sich also darum, die Anfangsstadien des Prozesses und an diesen die primär durch die Adrenalinvergiftung geschädigten Elemente der Gefäßwand ausfindig zu machen.

Mit großer Deutlichkeit läßt sich nun schon bei der genauen Untersuchung der in einem beliebigen Stadium befindlichen Verkalkungsherde feststellen, daß das Muskelgewebe in erster Linie zu Grunde gegangen ist. Ich konnte weder in den oben beschriebenen scholligen Massen (Fig. 1 der Tafel) noch in den sich diffus mit Hämatoxylin färbenden Platten in der Nierenarterie, noch an den voll ausgebildeten Kalkeinlagerungen der Aorta irgendwelche nennenswerten Reste von Muskelzellen nachweisen. Im Gegensatz hierzu persistieren die elastischen Elemente — wenn sie auch große Veränderungen erkennen lassen — selbst in den ältesten von mir beobachteten Verkalkungsherden.

Digitized by Google

Sehr instruktiv sind in dieser Hinsicht die Bilder, die man nach vorausgegangener Entkalkung eines Herdes erhält, wenn man die van Gieson'sche mit der Weigert'schen Elasticafärbung kombiniert. In den Zwischenräumen der gestreckten, relativ gut gefärbten elastischen Lamellen bilden die feineren elastischen Fasern und die spärlichen, leuchtend roten Bindegewebszüge ein Netzwerk, dessen Maschen leer sind, da das Muskelgewebe vollkommen verschwunden ist.

Beweisend aber für die Annahme, daß eine bis zum Untergang führende Schädigung der Muskelelemente die primäre histologische Veränderung ist, sind nur die Stellen, an denen dieselbe isoliert nachweisbar ist. Ich habe eine Stelle, an der die Muskelkerne in großer Ausdehnung völlig verschwunden und — wo noch vorhanden — hochgradig degeneriert sind, bereits oben beschriebon und weise auf Fig. 3 der Tafel hin. Eine Verkalkung oder ein Ersatz der gestörten Muskelzellen — etwa durch Bindegewebe — ist nicht eingetreten, sondern die elastischen Lamellen sind entsprechend dem Ausfall an zwischenliegendem Gewebe aneinander gerückt, woraus die Verschmälerung der Gefäßwand resultiert. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß wir an diesen Stellen Anfangsstadien des Prozesses vor uns haben.

Höchst mannigfaltig sind nun die Veränderungen, die sich an den noch vorhandenen Kernen nachweisen lassen. Es besteht ein derartiger Formenreichtum an Degenerations- und Zerfallsprodukten der Kerne oder — besser gesagt — an mit Kernfarbe tingierbaren Substanzportionen, daß ich auf eine genaue Beschreibung derselben verzichten muß. Es mag genügen, darauf hinzuweisen, daß man die Erscheinungen der Pyknose, Verzerrung und des Zerfalls, ebenso wie die der Quellung, Vacuolisierung und Auflösung in allen Stadien wahrnehmen kann. Manchmal trifft man auf intensiv gefärbte Gebilde von solcher Größe, daß man von „Riesenkernen" sprechen könnte, wenn sich noch Andeutungen von Kernstruktur an ihnen nachweisen liessen.

Sehr schön lassen sich diese Veränderungen studieren an Alkoholpräparaten, die mit 1 % Lösung von Toluidinblau oder Chresylviolett gefärbt und mit 96 % Alkohol differenziert sind. Die Kerne und ihre Degenerationsprodukte färben sich blau oder blauviolett, das umliegende Gewebe metachromatisch in rötlichem Ton. Ein Protoplasmaleib läßt sich an den hochgradig veränderten Kernen nur selten deutlich abgrenzen; die Kerngebilde scheinen vielmehr in ein faseriges, maschenartiges Gewebe eingebettet. Die elastischen Elemente bleiben ungefärbt und treten als glänzende Bänder deutlich hervor. Ich will nun keineswegs behaupten, daß alle Kerne und kernähnlichen Gebilde auf Muskelzellen zu beziehen sind; es finden sich gewiß auch Bindegewebszellen

Digitized by Google

und möglicherweise ganz vereinzelte hämatogene Elemente darunter obwohl mir der strikte Nachweis letzterer nicht gelungen ist.

Es wird eine Aufgabe für sich sein, diese Kernveränderungen genauer zu studieren, die leichteren von den schwereren zu trennen und etwaige gesetzmäßige Beziehungen zu dem ätiologisch wirksamen Agens festzustellen. Man darf aber wohl jetzt schon mit aller Wahrscheinlichkeit annehmen, daß dieselben als Vorstadien des vollkommenen Schwundes, d. h. einer Nekrose der Muskelzellen zu deuten sind. Von hier ist nur ein Schritt zu der Annahme, daß sich in oder an der Stelle der geschädigten, nekrotischen Muskelzellen Kalk ablagert und zur Entstehung der charakteristischen Adrenalinherde führt.

Zu Gunsten dieser Ansicht lassen sich verschiedene histologische Tatsachen anführen, auf die ich zum Teil schon hingewiesen habe.

Man findet nicht selten in der Media kleine „leere" Stellen zwischen den elastischen Membranen, an denen die Kerne völlig verschwunden sind, die aber eine leichte, diffuse oder feinkörnige Färbung mit Hämatoxylin erkennen lassen. Man hat den Eindruck einer in Verkalkung begriffenen lokalen Nekrose. Ähnliche Bilder findet man am Rande der gröberen Verkalkungsherde, indem sich zwischen sie und das normale Gewebe eine Zone mit degenerierten und pyknotischen, stellenweise auch gänzlich fehlenden Kernen einschiebt; bisweilen setzt sich dann die rotviolette Färbung der verkalkten Massen diffus in die kernlosen Zwischenräume der elastischen Lamellen fort.

Die Deposition von Kalksalzen läßt sich an vielen Stellen direkt nachweisen, an anderen wenigstens höchst wahrscheinlich machen.

An denjenigen Herden, an welchen sich bereits gröbere, stark lichtbrechende Massen mit scharfen Bruchlinien abgelagert haben, erfolgt auf Zusatz von Säuren teilweise Auflösung, aber ohne Gasbilduug. Bei Zusatz von verd. H_2SO_4 bilden sich Gipskristalle. Läßt man Schnitte nach v. Kóssa's Vorschrift[1]) einige Zeit in 1—5 % Lösung von Argentum nitricum bei Tageslicht liegen, so wird der ganze Herd schwarzbraun. Es handelt sich wohl wesentlich um phosphorsauren Kalk; ob auch fettsaurer Kalk auftritt, dessen Nachweis die neuerdings von F. Fischler[2]) im Prinzip angegebene Methode erlaubt, habe ich noch nicht geprüft.

Weniger sicher gelingt der Nachweis in den Anfangsstadien, besonders an den kleinen Platten in der Nierenarterie, die als strukturlose, Gewebsschicht der Media eingelagert sind. Auf Zusatz von Säuren erfolgt höchstens eine ganz geringe Aufhellung; mit Schwefelsäure konnte ich auch bei Anwendung von 40 % Alkohol statt Wasser

1) Ziegler's Beiträge Bd. 29. 1901.

2) Centralbl. f. Allg. Pathol. u. Path. Anat. Bd. 15. S. 913. 1904.

Digitized by Google

(Schujeninow[1]) nur höchst selten Kristallbildung nachweisen. Bei Behandlung mit Silbernitrat erfolgt eine leichte diffuse Braunfärbung, wobei manchmal auch einige dunklere braune Körnchen sichtbar werden.

Daß wir eine sichere und elektive Färbung verkalkter Gewebe nicht besitzen, ist jüngst wieder von Aschoff (l. c.) hervorgehoben worden. Die intensive rotviolette Färbung mit Hämatoxylin erlaubt jedoch im Verein mit andern Kriterien, wie der Sprödigkeit, veränderten Lichtbrechung, der mangelnden Färbbarkeit mit Anilinfarben mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß auf ein in Verkalknng begriffenes Gewebe zu ziehen, falls der mikrochemische Nachweis nicht gelingen sollte. Eine Fehlerquelle kann dadurch entstehen, daß Gewebe, in denen sich Eisensalze deponiert haben, auch eine erhöhte Affinität zu Hämatoxylin besitzen.

Die schon mehrfach erwähnten homogenen kernlosen Platten in der Media der Nierenarterie zeigen meist eine diffuse sehr intensive Färbung mit Hämatoxylin, geben aber keine Eisenreaktion. Sie dürfen wohl in Übereinstimmung mit der zweifellosen Verhärtung als in Verkalkung begriffene Massen angesehen werden. Am Rande sieht man mit starker Vergrößerung, daß sich diese Massen gewissermaßen aufsplittern in eckige Brocken und Sparren, durch deren Konfluenz offenbar das größere Konglomerat entstanden ist. In den sehr alten Herden der Nierenarterie von Vers. IV (Fig. 7 der Tafel) färbten sich die Platten fast durchweg nicht mit Hämatoxylin, sondern erschienen als hyaline aber spröde Massen. Da sich Kalk, Eisen, Fett, Fibrin, Amyloid nicht nachweisen ließen, möchte ich eine in den späteren Stadien der Vergiftung eingetretene Resorption des Kalkes für möglich halten.

An den älteren Herden der Aorta färbten sich die Platten und Brocken meist nur am Rande intensiv mit Hämatoxylin, was auf weit vorgeschrittene Verkalkung hindeutet. An diesen Herden fiel jedoch auch die Eisenreaktion mit Ferrocyankalium-Salzsäure positiv aus; es hat sich also im weiteren Verlauf der Adrenalinvergiftung eine erhöhte Affinität des geschädigten Gewebes sowohl gegen Kalk- als auch gegen Eisensalze gebildet. Diese Tatsache gewinnt besonderes Interesse dadurch, daß E. Giercke[2]), dem wir die eingehendsten Untersuchungen über den Eisengehalt verkalkter Gewebe verdanken, gerade an menschlichen arteriosklerotischen Gefäßen niemals das Auftreten von Eisen beobachten konnte.

Von sonstigen Eigentümlichkeiten möchte ich eine eigenartige Schichtung der Kalkmassen erwähnen. Es läßt sich mit aller Schärfe, besonders an den Bruchlinien, nachweisen, daß die verkalkte Gewebsmasse aus dünnen, übereinanderliegenden, stark lichtbrechenden Schichten besteht, die in der Ebene des Querschnitts, also senkrecht zum Verlaufe des Gefäßes, liegen. Man glaubt geradezu eine Reihe geschichteter kristallinischer Plättchen vor sich zu sehen; da aber im Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Nikols keine Aufhellung des Gesichtsfeldes eintritt und somit keine größeren, freiliegen-

1) Cit. nach Aschoff, Verkalkung, in Lubarsch-Ostertag, Erg.-Bd. VIII. 1902

2) Virchow's Archiv, Bd. 167. S. 318. 1902.

Digitized by Google

den doppeltbrechenden Kristalle von Ca-salzen vorhanden sein können, so könnte die Ursache der Schichtung in der Struktur des nekrotischen und verkalkten Gewebes gesucht werden. Eine in dieser Ebene verlaufende zusammenhängende Gewebsschicht ist aber in der Gefäßwand nicht vorhanden; ob die Verlaufsrichtung der Ringmuskelzellen etwa für die Schichtung verantwortlich zu machen ist, muß ich dahingestellt sein lassen. Ich konnte diese, sozusagen „horizontale" Schichtung übrigens auch an verkalkten Stellen einer menschlichen Aorta nachweisen.

Wenn ich weiter oben die Nekrose der Muskelzellen als das Vorstadium der Verkalkung bezeichnet habe, so soll damit nicht gesagt sein, daß sich nur da Kalk ablagert, wo bereits völliger Kernschwund eingetreten ist. Man sieht nicht nur an den Übergangszonen oft kleine Kalkbrocken dicht neben Kernen liegen, sondern man findet auch Herde, bei denen der Kalk durchweg in kleinen stark glänzenden Körnern zwischen den noch deutlich erkennbaren Muskelkernen liegt; konstant zeigen aber diese Kerne Degenerationserscheinungen, besonders im Sinne einer Pyknose. Es spricht sich in dieser Erscheinung wieder die große Neigung aus, die beim Kaninchen — wohl wegen des hohen Ca-gehaltes des Blutes — zur frühzeitigen Verkalkung geschädigter Gewebe besteht.

Daß der Prozeß keineswegs immer nach dem Schema: Nekrose der Muskelzellen mit nachfolgender Verkalkung verläuft, beweist auch die sehr merkwürdige, man kann sagen knorpelartige Umwandlung des Mediagewebes, die ich bei einem Tiere gefunden habe, das 28 Injektionen von sehr kleinen Dosen in 7 Wochen erhalten hatte. Ich gebe ein Präparat der Stelle auf Fig. 4 der Tafel photographisch wieder. Makroskopisch war nur eine leichte Verdickung der Wand und Unebenheit der Intima wahrzunehmen.

Man wird bei Betrachtung des Bildes zugeben, daß der in der Media befindliche Herd an Knorpelgewebe erinnert. Das Gewebe zwischen den elastischen Lamellen ist diffus und dunkel mit Hämatoxylin gefärbt, läßt aber ganze Reihen von hellen, rundlichen Höfen erkennen, in denen je eine Muskelzelle liegt; oft kann man außer dem Kern den mit Eosin gefärbten Protoplasmaleib der Zelle deutlich unterscheiden. In Übereinstimmung mit der Knorpelgrundsubstanz färbt sich das homogene Gewebe auch intensiv mit Weigerts Resorcinfuchsin.

Beim Weiterverfolgen dieser eigentümlichen Stelle traf ich einen typischen Verkalkungsherd in der Media, der sich eng an das knorpelartige Gewebe anschloß; dieses erschien somit als periphere Übergangszone zwischen normalem und verkalktem Gewebe. So ausgesprochen habe ich ein derartiges Bild nur einmal gefunden, konnte aber Andeutungen davon in der Umgebung der Adrenalinherde besonders an Längsschnitten wahrnehmen.

Außer den bisher geschilderten Befunden konnte ich bei zwei sehr lange behandelten Tieren (Versuch III und IV) (45 und 60

Digitized by Google

Tage) starke Ansammlungen sehr verschiedenartiger Zellen um die Kalkeinlagerungen in der Aorta und Nierenarterie nachweisen.

Bei starker Vergrößerung lassen sich zunächst mächtige Riesenzellen erkennen (vgl. Fig. 5 der Tafel), die sich den verkalkten Platten dicht anschmiegen; sie zeigen mannigfache Formen und viele runde in Haufen zusammengeballte Kerne. Mehrmals sah ich noch größere protoplasmatische Massen mit gleichmäßig verteilten Kernen, die die Platten eng umgreifen und den Eindruck syncytialer Bildungen machen. Daneben findet man große polygonale einkernige Elemente mit relativ hellem blasigem Kern, deren reichliches Protoplasma sich mit Anilinfarben dunkel tingiert. Sie stehen meist in Häufchen oder Reihen zusammen längs der Verkalkungsherde. Weiterhin trifft man oft ganze Nester von Zellen, deren bizarre Formen dem Verständnis Schwierigkeiten bereitet; vielleicht darf man sie als neugebildete und degenerierte Muskelzellen ansprechen. An anderen Stellen scheint es sich lediglich um Granulationsgewebe zu handeln. Typische Plasmazellen fehlen. In den benachbarten Schichten der Adventitia lässt sich eine geringe Vermehrung der Zellen nachweisen, ohne daß jedoch ähnliche Formen wie in der Media auftreten.

Die ganze Erscheinung läßt sich wohl am ehesten erklären als eine Reaktion des Gewebes auf das Vorhandensein verkalkter Einlagerungen, die als „Fremdkörper“ wirken. Die Bildung von Riesenzellen spricht sehr für diese Auffassung. Den Eindruck entzündlicher Zellinfiltrate, wie wir sie bei einer echten Mesarteriitis finden, machen die Herde nicht; auch konnte ich keine Vaskularisation nachweisen.

Einer kurzen Erwähnung bedarf das Verhalten des Bindegewebes, das in der normalen Media nur in Gestalt feiner zwischen den Muskelzellen und längs der elastischen Lamellen hinziehender Faserzüge anzutreffen ist.

Man sieht im allgemeinen an van Gieson-Präparaten in der Peripherie der Adrenalinherde der Aorta eine ausgedehntere Rotfärbung des Gewebes; man darf aber daraus nur auf eine relative Vermehrung des Bindegewebes schließen, die durch den Schwund der Muskulatur und die Verschmälerung der Gefäßwand verursacht ist. Nur in den vorgeschrittenen Stadien kann man von einer geringen bindegewebigen Wucherung in der Umgebung der Herde sprechen; stärkere sclerosierende Vorgänge fehlen nach meinen Erfahrungen in der Media gänzlich.

Auf das Verhalten der elastischen Elemente der Gefäßwand muß ich noch etwas näher eingehen. Das reihenweise Aneinanderrücken und die Streckung der großen elastischen Lamellen der Aorta ist die natürliche Folge des Ausfalles der dazwischen liegenden Muskelzellen. Tritt nun eine Verkalkung des Herdes ein, so werden die elastischen Lamellen dadurch in ihrer physiologischen

Digitized by Google

Lage geradezu fixiert und daher in genähertem und gestrecktem Verlauf am Präparat wahrgenommen. Da sie während des Lebens schon an der normalen Arterie auf der Höhe der Pulswelle gestreckt — oder sicher nahezu gestreckt — verlaufen, was besonders von Mönckeberg[1]) klargelegt worden ist, so ist es selbstverständlich, daß an einer durch Zerstörung der Muskulatur geschwächten Stelle die Wand durch den Blutdruck gedehnt wird, und dabei die elastischen Lamellen nicht nur völlig gestreckt, sondern auch gedehnt werden. Diese abnorme Dehnung der Gefäßwand, die schon durch den normalen Blutdruck, besonders aber durch die häufige Adrenalinwirkung verursacht wird, ist wohl sicher von einer Ernährungstörung und einer Änderung der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der elastischen Substanz gefolgt; dies äußert sich histologisch in Abnahme der Lichtbrechung, Verwaschensein der Konturen und mangelhafter Färbbarkeit und erklärt hinreichend die Tatsache, daß die so charakteristische Kräuselung auch an den nicht verkalkten Herden sich nach dem Tode nicht mehr entwickelt. Daß es unter diesen Umständen zu häufigen Zerreißungen der Elastika kommt, bedarf keiner besonderen Begründung.

Ob dabei eine primäre durch die Giftwirkung verursachte Degeneration der Elastika eine Rolle spielt, läßt sich schwer entscheiden. Eine isolierte Schädigung der elastischen Lamellen habe ich nie gesehen, und daß sie, ebenso wie die feinen Fasern der Nierenarterie, selbst noch in den ältesten Herden relativ gut erhalten sind, habe ich schon mehrfach hervorgehoben.

Einen völligen, fleckweisen Ausfall der elastischen Elemente habe ich nur an der Aorta des am längsten behandelten Tieres gefunden (Versuch IV), da, wo sich die erwähnten Zellnester und Riesenzellen in der Umgebung der Kalkablagerungen angesammelt hatten. An denselben Stellen zeigten sich die noch erhaltenen elastischen Lamellen auch deutlich mit glänzenden Körnchen besetzt, die sich mit Haematoxylin dunkel rotviolett färbten. Sie scheinen also in den höheren Stadien der Erkrankung, auch von der Verkalkung ergriffen zu werden.

Neben den soeben geschilderten degenerativen Veränderungen lassen sich nun erhebliche Wucherungsvorgänge an den einzelnen Elementen der Gefäßwand nachweisen, die — kurz gesagt — zum Bilde einer proportional mit dem Alter der Herde wachsenden Intimaverdickung führen.

In den Anfangsstadien handelt es sich meist nur um Wucherung des Endo-

1) Virchow's Arch. Bd. 171 S. 141. 1903.

Digitized by Google

theils, später aber findet man breite Züge quer und längs verlaufender Muskelzellen, die von einem Netz elastischer Fasern umsponnen sind. (Vergl. hierzu Fig. 4—7 der Tafel und 2 u. 3 im Text!) Diese zweifellos neugebildeten Zellen stammen sicher nicht allein von den nur spärlich in der Intima praeexistenten Muskelzellen ab, sondern wuchern — wie ich gelegentlich direkt nachweisen konnte — aus der gesunden Media über die degenerierten Partien hinweg. Manchmal grenzt eine starke neugebildete Elastica interna das muskulöse Gewebe von der innersten Endothelschicht ab. Im übrigen erinnert das Verhalten der elastischen Fasern an das, was Jores (l. c.) als „regenerative Neubildung des elastischen Gewebes" bezeichnet. Fibröse Umwandlung, fettige Degeneration und Verkalkung konnte ich in der verdickten Intima bis jetzt nirgends finden.

Diese progressiven Veränderungen müssen als eine Art Heilungsprozeß aufgefaßt werden. Man könnte hierin ein Beispiel einer im Sinne Thoma's [1]) entstandenen „kompensatorischen" Intimawucherung erblicken, die sich zum Ausgleich einer Schwächung der Media und lokalen Erweiterung der Strombahn entwickelt. Jedenfalls vermag die an den erkrankten Stellen erfolgende Dehnung und Lockerung der Gefäßwand schon eine genügende Ursache zur Proliferation der Endothel- und Muskelzellen abzugeben. Daß sogar eine Zerreißung der Intima bei der durch das Adrenalin bewirkte Blutdruckerhöhung stattfinden kann, wird durch das in Versuch VII entstandene Aneurysma dissecans bewiesen. Ich habe diesen Befund in Sektionsprotokoll auf Seite 178 geschildert und erwähne nur noch, daß nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung der Blutsack sich in den äußersten Schichten der Media gebildet hatte und eine tötliche Ruptur nach außen erfolgt ist.

Wenn ich das bisher über die Histopathogenese Gesagte kurz zusammenfasse, so stelle ich mir die Entwicklung des Prozesses folgendermaßen vor: Die intravenösen Adrenalininjektionen führen zu einer meist herdförmigen Zerstörung der glatten Muskelzellen der Media mit rasch eintretender Verkalkung und charakteristischen Veränderungen an den elastischen Gewebsbestandteilen. Daraus resultiert eine Verschmälerung und Elastizitätsabnahme der Media, die gefolgt ist von einer kompensatorischen, aus neugebildeten elastischen Fasern, Muskel- und Endothelzellen bestehenden Verdickung der Intima. Schließlich kommt es zur Entwicklung multipler aneurysmatischer Ausbuchtungen der Gefäßwand. Die Adventitia

1) cit. nach Gores l. c.

Digitized by Google

und vasa vasorum scheinen — rein histologisch — an dem Prozeß unbeteiligt.[1])

Angesichts dieser Definition des histologischen Gesamtbildes der Adrenalinerkrankung wird wohl niemand, der mit der pathologischen Anatomie der menschlichen Arteriosklerose vertraut ist, daran zweifeln, daß von einer Identität beider Prozesse nicht die Rede sein kann. Marchand[2]) hat die bei der menschlichen Arteriosklerose auftretenden anatomischen Veränderungen kurz als „Atherosklerose" der Arterien bezeichnet; bei der Adrenalinerkrankung finden wir nun weder eine primäre Sklerose, d. h. Wandverlickung durch Intimwucherung noch eine Atherombildung, d. h. degenerative, zur Höhlenbildung führende Prozesse in dem neugebildeten Gewebe. Die Bezeichnung „Atherom" kann für die Adrenalinerkrankung nur dann eine gewisse Berechtigung haben, wenn man unter „Höhlenbildung" eben ganz allgemein auch die „Aneurysmenbildung" versteht, ohne dabei die ausschlaggebende Rolle, die den einzelnen Wandschichten der Aorta dabei zukommt, zu berücksichtigen.

Dagegen läßt sich wohl eine Parallele ziehen mit der beim Menschen vorkommenden Mediaverkalkung der großen Extremitäten-Arterien, die von Marchand[3]) und Mönckeberg[4]) als ein ziemlich geschlossenes Krankheitsbild von der allgemeinen Arteriosklerose abgetrennt wird. In der durch Verkalkung der Media bedingten Konfiguration der Arterienwand, ferner in der die entstandenen Niveau-Differenzen ausgleichenden Intimawucherung und besonders dem Verhalten der elastischen Lamellen, wie es von Mönckeberg eingehend analysiert wird, findet sich eine große Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Verhältnissen beim Kaninchen. Nur tritt beim Menschen nicht diese primäre und isolierte Nekrose der Muskelzellen auf, sondern die Kerne behalten, wie Mönckeberg ausdrücklich hervorhebt, in den verkalkten Partieen noch auffallend lange ihre Tinktionsfähigeit.

Die von Gilbert und Lion[5]) durch wiederholte Injektion von Bakterien bezw. Bakterientoxinen erzeugte herdförmige Aortitis scheint nur sehr entfernte Verwandschaft mit der Adrenalinerkrankung

1) Soviel ich aus dem kurzen Referat (Münch. med. W. 1905. S. 46) ersehen kann, ist Fischer im wesentlichen zu derselben Auffassung der Aortenerkrankung gelangt.

2) Referat auf dem 21. Kongreß für innere Medizin 1904.

3) Marchand, Artikel „Arterien" in Eulenburg's Realencyclop. Bd. II. 1894.

4) Virchow's Arch. Bd. 171. S. 141. 1903.

5) Arch. d. Méd exp. XVI. 1. Jan. 1904.

Digitized by Google

zu besitzen. Die von den genannten Autoren veröffentlichten Abbildungen zeigen eine bukelförmige Verdickung und Kalkablagerung in der Media. Die Beschreibung lässt am ehesten an einen lokalen Entzündungsprozess in der Media denken, der unter Sklerosierung und Verkalkung ausgeheilt ist. Immerhin muß ich erwähnen, dass einem der Präparate, die ich zugleich mit meiner vorläufigen Mitteilung reproduziert habe, eine gewisse Ähnlichkeit mit den Befunden von Gilbert und Lion zukommt. Es handelte sich um einige sehr kleine Verkalkungsherde in der mittleren Schicht der Media, die aber einem sehr lange behandelten Tiere entstammten und infolgedessen schon stärkere Ansammlungen von Zellen, fleckweisen Ausfall der elastischen Lamellen und beträchtliche Intimawucherung erkennen liessen, so daß eher eine Verdickung als die sonst so charakteristische Verdünnung der Gefäßwand resultierte.[1]) Es ergibt sich daraus, daß dieselbe primäre histologische Veränderung, je nach der Intensität der hinzutretenden Reaktionen des umliegenden Gewebes, gelegentlich sehr differente Bilder — ich erinnere an die Knorpelstelle! — hervorrufen kann, und daß die weitere systematische Untersuchung der Gefäße von mit Adrenalin behandelten Kaninchen wahrscheinlich noch manche atypischen Befunde ergeben wird.

Befunde an anderen Organen.

Die schwersten anatomischen Veränderungen traten — allerdings bis jetzt nur bei einem meiner Versuchstiere — am Gehirn auf. Es fand sich eine große apoplektische Narbe in der rechten Occipitalrinde, eine fast ebensogroße Blutung im Thalamus und zahlreiche kleinere Herde in der Rinde und den Stammganglien. Die histologische Untersuchung hat ergeben, daß es sich um ältere Blutungen handelt, die im Verlauf der Behandlung entstanden sein müssen, ohne sich durch irgendwelche schwereren Symptome bemerkbar zu machen. Primäre Gefäßveränderungen, die auf die chronische Adrenalinvergiftung zu beziehen wären, haben sich selbst bei Untersuchung von Serienschnitten durch einen der Herde nicht mit Sicherheit nachweisen lassen. Eine genauere histopathologische Beschreibung dieser immerhin selten bei Tieren beobachteten Befunde werde ich an anderer Stelle geben.[2])

Das Herz fand ich bei 2 Tieren auffallend groß, die Wand des linken Ventrikels abnorm stark entwickelt, so daß ich eine Hypertrophie des Herzens anzunehmen geneigt bin. Das eine der Tiere (Versuch IV) hatte 60 Adrenalininjektionen in 61 Tagen, das andere 30 Injektionen in 48 Tagen erhalten. Bei letzterem fand sich kurz vor dem Tode einen Blutdruck von 160 mm Hg. (in der Carotis gemessen), der nach dem Urteil von Herrn Professor Gottlieb und der von

---

1) Speciell auf diese für die Adrenalinerkrankung, wie wir gesehen haben, keineswegs typische Stelle beziehen sich wohl auch die Schlußbemerkungen der Herren Marchand und Romberg, die eine Ähnlichkeit mit dem Befund der französischen Autoren und mit der Aortitis bei mechanischen Läsionen hervorheben.

2) Ziegler's Beiträge, Festschrift f. Julius Arnold 1905.

Digitized by Google

H. Meyer[1]) für den normalen Blutdruck des Kaninchens angegebenen Tabelle als abnorm hoch zu bezeichnen ist.

Da mir in beiden Fällen daran gelegen war, das Herz mit der hochgradig erkrankten Aorta als anatomisches Präparat in toto zu konservieren, habe ich auf eine Wägnng des Herzens bezw. einzelner Abschnitte desselben verzichtet. Die schätzungsweise angenommene Herzhypertrophie und der erhöhte Druck in der Carotis lassen sich aber verständlich machen, wenn man berücksichtigt, daß durch die Abnahme der Kontraktilität und Elastizität, d. h. der funktionellen Leistungsfähigkeit der Aortenwand und durch die vermehrten Kreislaufswiderstände (Aneurysmenbildung, Wirbelströmungen!) die Herzarbeit vergrößert wird. Dazu kommt noch die erregende Wirkung des Adrenalins auf die nervösen Apparate des Herzens[2]) selbst und die häufig wiederkehrende Bewältigung der durch die Adrenalinwirkung eminent — wenn auch nur kurz — vermehrten peripheren Widerstände. Weitere Beobachtungen von sehr lange behandelten Tieren werden darüber wohl Aufschluß geben, ob durch das Zusammenwirken dieser Faktoren öfters eine Herzhypertrophie entsteht.

Ausgesprochen degenerative Veränderungen im Herzmuskel — abgesehen von kleinen Blutungen — konnte ich nicht nachweisen.

In den Lungen fanden sich vorwiegend akute Veränderungen, die auf die letzte zum Tode führende Adrenalininjektion zu beziehen waren. Ödem, hämorrhagische Infarzierung und Hyperämie der Kapillaren waren die häufigsten Befunde. Daneben ließen sich noch in einigen Fällen frische, perivaskuläre Blutungen im adventitiellen Bindegewebe der größeren und mittleren Lungengefäße nachweisen. Dieser letztere Befund ist wohl eine direkte Folge der schon erwähnten Überfüllung des Lungenkreislaufs.

Die Leber bot bei einem Tier (Versuch VIII) ein sehr eigenartiges Bild. Es fanden sich unter der Kapsel und im Parenchym, ohne Bevorzugung bestimmter Zonen der Acini, zahlreiche kleine frische und ältere Blutungen und umschriebene Nekrosen der Leberzellen. In der Umgebung dieser Herde waren die Leberzellen stark verfettet. Die Kapsel zeigte sich über diesen Stellen nicht nur fibrös verdickt, sondern auch etwas eingezogen; außerdem gingen fibröse Stränge von ihr aus ins Gewebe zwischen die einzelnen Leberzellen, sodaß diese voneinander abgetrennt in dem Bindegewebe lagen. In dem interstitiellen Gewebe um die Gallengänge schienen die Kerne vermehrt zu sein. Eine gewisse Ähnlichkeit mit einer beginnenden Lebercirrhose läßt sich diesem Bilde nicht absprechen. Diese Veränderungen traten aber — abgesehen von den mehrmals konstatierten Blutungen — nur in einem Falle auf und fehlten vollständig bei dem am längsten behandelten Tiere, lassen also keine verallgemeinernden Schlüsse zu.[3])

1) Dieses Archiv, Bd. 14. 1881.

2) R. Gottlieb, dieses Archiv, Bd. 43. S. 286. 1899.

3) (Anm. bei der Korrektur). Daß nach Adrenalinvergiftung gelegentlich Nekroseherde in der Leber entstehen, ist bereits von Drummond, Journal of Physiol. Bd. 31, S. 81, 1904 gefunden worden. Auch J. Citron hat vor kurzem

Digitized by Google

Ebensowenig bestimmt kann ich mich noch über die manchmal und in wechselnder Ausdehnung von mir beobachtete Verfettung und über die feineren Veränderungen an Kern und Protoplasma der Leberzellen aussprechen. Man kann nach Alkoholhärtung bei Färbung mit Toluidinblau und anderen Anilinfarben fast regelmäßig Veränderungen der färbbaren Substanz der Leberzellen im Vergleich mit normalen Verhältnissen wahrnehmen. Ob dieselben aber in Beziehungzu der Giftwirkung des Adrenalins stehen oder etwa nur verschiedenen Funktionszuständen der Zellen entsprechen, vermag ich nicht zu entscheiden.

Die Nieren erwiesen sich, abgesehen von hyperämischen Zuständen wechselnden Grades, in allen Fällen als normal, nicht verfettet und in keiner Weise „arteriosklerotisch" verändert.

Auf die Befunde an den Nebennieren gehe ich einstweilen nicht ein, da sie bis jetzt zu einem eindeutigen Resultat nicht geführt haben.

Herr Kollege Schreiber war so liebenswürdig, die Augen bei einigen Tieren ophthalmoskopisch zu untersuchen.

Bei Tier VII, das am 30. Tage der Behandlung gespiegelt wurde, fiel am rechten Auge auf, daß die Retinalarterien sehr eng und ziemlich stark geschlängelt waren. Reell oberhalb der Pupille zeigte sich eine auffallende Sprenkelung durch kleine dunkelrotbraune Fleckchen, die deutlich die Chorioidealgefäße bedecken und den Eindruck älterer Blutungen machten, zumal dieselben bei der zweiten Untersuchung 6 Tage später anscheinend etwas kleiner und dünner gefunden wurden. Auf einigen Celloidinschnitten durch den Bulbus ließen sich keinerlei Gefäßveränderungen feststellen. Eine systematische mikroskopische Untersuchung, die von vornherein wenig Aussicht auf Erfolg versprach, unterblieb aus äußeren Gründen.

Zusammenfassend läßt sich über den Zustand der Organe sagen, daß sich nirgends auch nur annähernd so konstante und so charakteristische Veränderungen entwickelt haben, wie an der Aorta. Am häufigsten sind Blutungen, ohne daß ihnen jedoch bis jetzt nachweisbare schwerere anatomische Läsionen der Gefäßwände vorausgehen. Da diese Blutungen ja auch bei der akuten Adrenalinvergiftung ganz gesunder Tiere auftreten, so liegt ein Zusammenhang mit der jähen und hohen Steigerung des Blutdrucks auf der Hand; wahrscheinlich spielt aber auch die „toxische" Schädigung der Gefäßwände dabei eine Rolle.

Von großer Wichtigkeit ist nun die Frage, ob sich aus den vorliegenden Untersuchungen auf einen definierbaren Zusammenhang zwischen der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins und der Arterienerkrankung schließen läßt.

Josué meint, daß sich die Aortenerkrankung auf zweierlei

(Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. S. 649, 1905) diese Leberveränderungen beschrieben.

Digitized by Google

Weise erklären lasse, entweder durch die Blutdruckerhöhung als solche, oder durch eine elektive Giftigkeit des Adrenalins für die großen Arterien. Er hat, um diese Frage zu entscheiden, Kaninchen Monate lang stark blutdrucksteigernde Dosen von Nikotin eingespritzt, ohne dabei irgendwelche Erkrankung der Aorta erzielen zu können.[1]) Er neigt deshalb mehr der Annahme zu, daß dem Adrenalin eine spezielle Giftwirkung auf die Aortenwand zukomme.

Ich habe in der Absicht, die Blutdruckerhöhung des Adrenalins auszuschalten, das Gift intraperitoneal eingespritzt, nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die auf diesem Wege einverleibten Dosen nicht blutdrucksteigernd wirkten.

Ich lasse die Versuchsprotokolle hier folgen:

Versuch IX. Kaninchen. Gewicht 2,0 kg. Erhielt vom 4. November bis 20. Dezember 1904 25 Injektionen von 0,3 mg Adrenalin in die Bauchhöhle. In den letzten Wochen der Behandlung magerte das Tier ab, fraß schlecht. Bekam großen Decubitus am Kreuzbein. Ging von selbst ein. Endgewicht 1,5 kg (— 0,5 kg), Hat 25 Inj. zu 0,3, total 7,5 mg Adrenalin intraperitoneal in 46 Tagen erhalten.

Sektion: Schlecht genährtes, anämisches Tier. In der Aorta ascendens eine weißliche fleckige Verdickung, die einem Adrenalinherd sehr ähnlich sieht. Sonst nichts Abnormes.

Versuch X. Kaninchen. Gewicht 1,5 kg. Erhielt vom 4. November 1904 bis 21. Februar 1905 jeden zweiten bis dritten Tag 0,2 bis 0,4 Adrenalin intraperitoneal eingespritzt. Wohlbefinden während der ganzen Versuchsdauer. Endgewicht 1,96 kg (+ 0,46 kg).

Am 22. Februar 1905 ergab Bestimmung des Blutdrucks in der Carotis 128 mm Hg. Auf intraperitoneale Injektion von 0,3 mg Adrenalin keine Blutdrucksteigerung. Auf intravenöse Injektion von 0,1 mg Adrenalin Blutdruck 224 mm Hg. Tod durch Verblutung.

Hat 50 intraperitoneale Injektionen von 0,2—0,4 total 14,8 mg Adrenalin in 113 Tagen erhalten.

Sektion: Auffallende beiderseitige Vergrößerung der Nebennieren. An der Aorta keine Adrenalinherde, aber einige leichte streifenförmige Verdickungen der Intima. Sonst nichts Abnormes.

Die mikroskopische Untersuchung der Aorten hat Folgendes ergeben:

Der makroskopisch sichtbare Herd zeigt im ganzen ein anderes Bild als die typischen Adrenalinherde. Es fehlt der charakteristische Ausfall der Muskelzellen, bezw. die plattenförmige Kalkeinlagerung und es fehlt die entsprechende Verdünnung der Media. Letztere ist im ganzen eher etwas verdickt und sehr kernreich; auch eine Vermehrung des Bindegewebes zwischen den elastischen Lamellen ist nachweisbar.

1) Archives gén. de Méd. 1. Nov. 1904. Bericht üb. den Französ. Kongress f. Med. in Paris. Oktober 1904.

Digitized by Google

Allerdings scheinen die meisten Kerne degenerierte Muskelkerne zu sein, und stellenweise sieht man eine Geradstreckung und Zerstückelung einiger elastischer Lamellen, die auf beginnende Verkalkung hindeutet. Die Intima ist nicht gewuchert. Einen der als typisch bezeichneten Adrenalinherde haben wir also nicht vor uns; er kann aber trotzdem auf Adrenalinwirkung zu beziehen sein, da ich bei meinen oben erwähnten Versuchen mit kurzdauernder, aber sehr intensiver Adrenalinbehandlung einige ganz ähnliche „atypische" Herde gefunden habe. Leider ist der Versuch IX aber wegen der Möglichkeit einer Infektion vom Dekubitus aus nicht ganz rein.

Bei dem zweiten Tier fand ich an einer Stelle einen sicheren, wenn auch nicht sehr ausgedehnten Kernschwund in einigen Schichten der Media; die sonstigen charakteristischen Merkmale des Adrenalinherdes waren nicht vorhanden.

Ich habe also auf dem Wege der intraperitonealen Injektion nicht blutdrucksteigernder Dosen eine sehr geringe Aortenveränderung erzielen können, die wahrscheinlich — aber nicht völlig einwandfrei — auf eine rein toxische Adrenalinwirkung zurückzuführen ist.

Es läßt sich nun auf Grund einiger Überlegungen dartun, daß die Erkrankung der Aorta unmöglich durch mechanische Momente allein erklärt werden kann. Wie sollte es möglich sein, daß eine jedesmal nur 1—5 Minuten dauernde Blutdruckerhöhung in 10maliger Wiederholung innerhalb 1½ Wochen (Versuch V) eine so ausgesprochen herdförmige Erkrankung der Aortenwand hervorruft? An eine engumschriebene Zerreißung einiger Schichten der gesunden Aortenwand ist kaum zu denken, da hierdurch wohl andere histologische Bilder und schließlich öfters Rupturen der ganzen Wand entstehen müßten. Eine „funktionelle Überlastung" kann durch die kurzen Drucksteigerungen auch noch nicht eingetreten sein und würde sich wiederum histologisch ganz anders äußern, nämlich in einer allmählichen Hypertrophie der Wandschichten. Man könnte ja noch an die Möglichkeit denken, daß sich unter dem Einfluß der Adrenalininjektionen sehr bald eine dauernde Blutdruckerhöhung entwickelt. Ich habe bei einigen Tieren, nachdem sie 12 bis 16 Injektionen erhalten hatten, den Blutdruck bestimmt und Werte zwischen 100 und 130 mm Hg. gefunden, die durchaus im Bereiche des Normalen liegen. In einer Zeit, in der sich schon beginnende anatomische Veränderungen nachweisen ließen, bestand also noch keine allgemeine Blutdruckerhöhung.

Wenn sich also das Zustandekommen der Arterienerkrankung durch die häufigen Blutdrucksteigerungen nicht erklären läßt, so wäre es wohl das nächstliegende, an eine durch die Kontraktion der

Digitized by Google

Vasa vasorum bedingte Ernährungsstörung der Gefäßwand zu denken. Es besteht aber kein Grund für die Annahme, daß das Adrenalin gerade diese Arterien in eine länger dauernde, krampfartige Kontraktion versetzt, während die übrigen peripheren Gefäße rasch wieder erschlaffen. Auch müßte erst experimentell bewiesen werden, daß überhaupt durch Unterbindung oder Zerstörung einiger Vasa vasorum eine umschriebene, den Adrenalinherden histologisch verwandte Degeneration der Gefäßwand entstehen kann. Gegen die Vorstellung, daß durch die Adrenalininjektion sozusagen regelmäßig Rupturen der Vasa vasorum mit nachfolgender Thrombose und Obliteration entstehen, spricht das Ergebnis der histologischen Untersuchungen. Man findet allerdings bei der Sektion bisweilen im perivaskulären Bindegewebe frische Blutungen, die auf die vorhergehende letale Adrenalindosis zu beziehen sind; ältere Blutungen in der Umgebung der Herde, oder thrombosierte kleine Gefäße habe ich bis jetzt nicht nachweisen können.

Wir werden also einstweilen zu der Annahme gedrängt, daß die Arterienerkrankung hervorgerufen wird durch eine direkte Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Ohne Zweifel weist die histologische Analyse, wie oben gezeigt wurde, am entschiedensten auf diese Deutung hin, die aber keineswegs einer befriedigenden „Erklärung" der Tatsachen gleichkommt. Denn rätselhaft bleibt, daß nur die größten Arterien von der Erkrankung ergriffen werden, die Organarterien aber — soweit sie bisher untersucht wurden — verschont bleiben, während doch gerade sie und die übrigen peripheren Gefäße durch das Adrenalin in eine den Blutdruck so eminent steigernde Kontraktion versetzt werden!

Weit entfernt bin ich jedoch, den Einfluß der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins auf die Entwicklung des ganzen Prozesses leugnen zu wollen, sondern ich glaube vielmehr dargetan zu haben, daß die ganze Konfiguration der erkrankten Arterienwand, insbesondere das Verhalten der elastischen Lamellen in hohem Maße vom Blutdruck mit bestimmt wird. Nur die einseitige Betonung der mechanischen Momente als primärer Ursache der Erkrankung möchte ich als gänzlich unzureichend hinstellen.

Welche Bedeutung den Adrenalinversuchen für die menschliche Pathologie zukommt, soll hier nicht erörtert werden. Der Zusammenhang, den französische Autoren zwischen anatomischen Veränderungen oder einer „Hypersekretion" der Nebennieren und dem Atherom der menschlichen Aorta konstruieren, entbehrt einstweilen der hinreichenden für den Menschen geltenden Grundlagen.

Digitized by Google

Versuche an Affen.

Ich habe meine Versuche auch auf andere Tiere, zunächst auf Affen (Macacus Rhesus) ausgedehnt. Die wiederholten intravenösen Injektionen hatten große Schwierigkeiten, da jedesmal eine Operation nötig war. Die wenigen hinreichend weiten oberflächlichen Venen der Extremitäten thrombosierten sehr rasch und es mußte dann direkt in die Vena femoralis oder brachialis injiziert werden, was tiefe, schlecht heilende Wunden nach sich zog.

Affe I, Körpergewicht 2,1 kg, erhielt 10 Injektionen von 0,1 bis 0,3 mg Adrenalin in 30 Tagen.

Affe II, Körpergewicht 2,6 kg, erhielt 19 Injektionen (darunter 4 zweifelhaft) von 0,2 bis 0,4 mg Adrenalin in 35 Tagen.

Beide Tiere zeigten keine erheblichen Reaktionserscheinungen nach der Injektion, befanden sich in den ersten Wochen sehr wohl und gingen schließlich nnter blutigen Diarrhoen in wenigen Tagen zugrunde (ebenso wie einige nicht mit Adrenalin behandelte Affen!). Bei der Sektion fanden sich an der Aorta und den großen Gefäßen keine nachweisbaren Veränderungen.

Heidelberg, im März 1905.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

Fig. 1. Versuch I. Querschnitt durch einen Herd der Aorta eines Kaninchens nach 10 Suprarenininjektionen. (Formol, Paraffin, Haematoxylin-Eosin. Zeiss' Planar, ohne Ocular.)

i Intimaseite, m Media, zwischen a und b nekrotischer Zerfall der Media.

Fig. 2. Versuch V. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 10 Adrenalininjektionen. (Alkohol, Entkalkung, Paraffin, Färbung des elastischen Gewebes durch Weigert. Zeiss' Planar, ohne Ocular)

i Intima secte, m Media. Zwischen a und b näpfchenförmige Ausbuchtung der Wand, die elastischen Lamellen gestreckt, genähert und stellenweise unterbrochen.

Fig. 3. Versuch V. Querschnitt durch die Aorta nach 10 Adrenalininjektionen. (Sublimat, Alkohol, Paraffin, van Gieson färbung. Zeiss' AA mit Projekt.-Ocular 2.)

i Intima, m Media, z_1 und z_3 Zonen mit degenerierten Muskelkernen, z_2 Zone mit völligem Schwund der Muskelzellen.

Fig. 4. Versuch II. Querschnitt durch die Aorta nach 22 Adrenalininjektionen. (Formol, Gefrierschnitt, Haematoxylin-Eosin, Zeiss' AA mit Projekt.-Ocular 2.)

i gewucherte Intima, m Media mit einem dunkel hervortretenden Herd knorpelartigen Gewebes.

Digitized by Google

Fig. 5. Versuch IV. Querschnitt durch die Nierenarterie nach 60 A injektionen. (Formol, Celloidin, Haematoxylin-Eosin. Zeiss ohne Ocular..)

i verdickte Intima, m Media, a Adventitia. r Riesenzel rüber eine kernlose Platte p; zz Zellenansammlungen in de (Vergl. Fig. 7.)

Fig. 6. Versuch IV. Querschnitt durch die Nierenarterie nach 60 A injektionen. (Formol, Gefrierschnitt, Färbung des elastisch webes nach Weigert, ohne Kernfärbung. Zeiss' Planar ohne

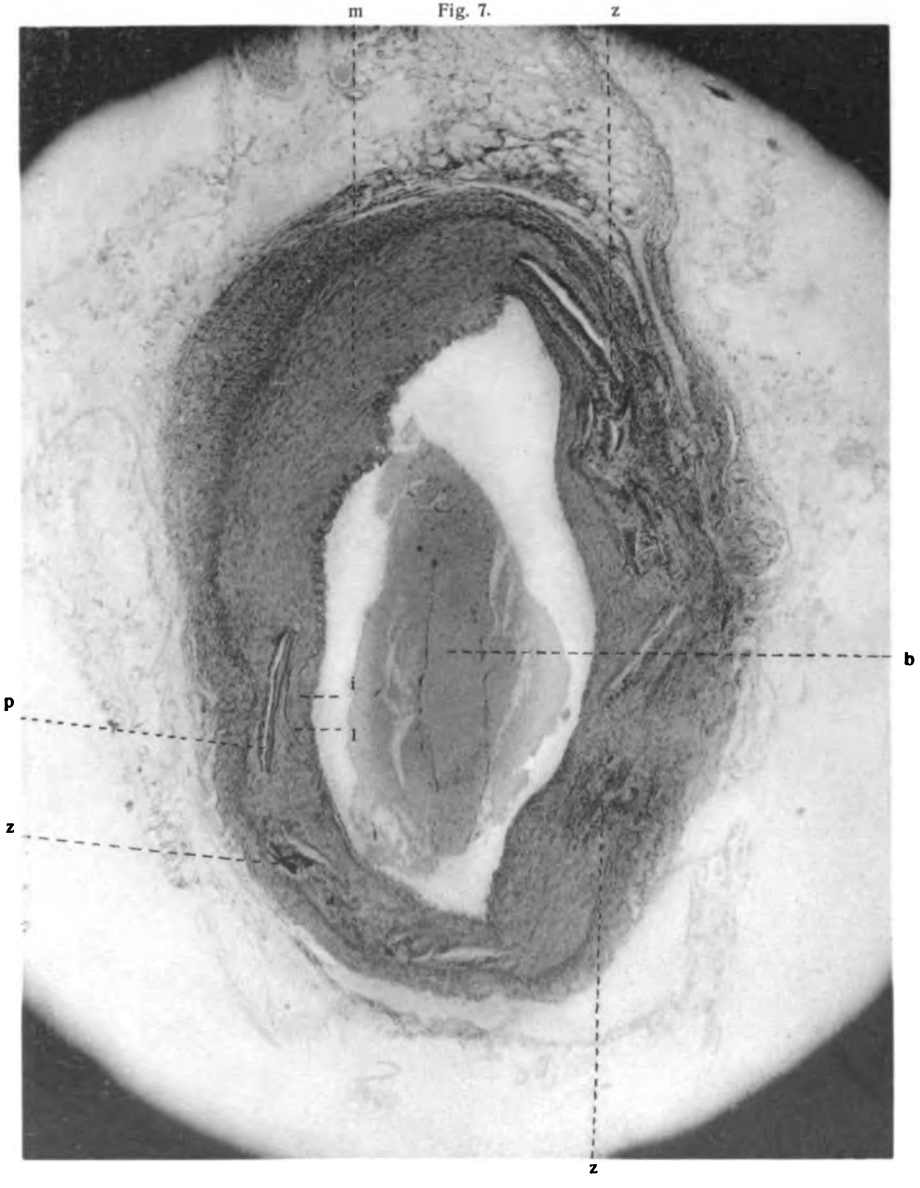
m normale Media, l und a elastische Lamellen in normal selung. m_1 verschmälerte Media mit entsprechend verdickter l_1 gestreckte Lamina elast. interna, l_2 dieselbe Lamelle schief von der Fläche gesehen, a_1 gestreckte Elastica der Adventitia.

Fig. 7. Versuch IV. Querschnitt durch die Nierenarterie nach nalininjektionen. (Formol, Celloidin, Haematoxylin-Eosin; Zeis ohne Ocular.)

m normale Media, p hyaline Platte in der Media, l ein Lamina elastica interna, i verdickte Intima, zzz Zellenansamml der Media (vergl. Fig. 5!), b Blutcoagulum im Lumen der Arte

Digitized by Google

Fig. 7.



Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

XIV.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Wien.)

Ueber die Wirkung synthetischer, dem Adrenalin verwandter Stoffe

von

Otto Loewi und Hans Meyer.

(Mit 12 Kurven.)

Der von Takamine zuerst rein dargestellte wirksame Stoff des Nebennierenmarkes, das Adrenalin (Suprarenin, Epinephrin), hat nach Aldrich's, später von v. Fürth, F. Stolz, Pauly, Jowett und insbesondere von Bertrand bestätigten Analysen die Zusammensetzung $C_9H_{13}O_3N$, woraus sich auf Grund der durch chemische Eingriffe erhaltenen sekundären Producte die Konstitution $(OH)_2C_6H_3CHOHCH_2NHCH_3$ als wahrscheinlichste ergeben hat.

Um eine Verbindung von diesem Bau synthetisch zu gewinnen, hat Herr F. Stolz[1]) durch Einwirkung von Methylamin auf Chloracetobrenzkatechin zunächst das entsprechende Aminoketon dargestellt, um durch dessen Reduktion zu dem gesuchten Aminoalkohol zu gelangen:

$$(OH)_2C_6H_3COCH_2CL + NH_2CH_3 = (OH)_2C_6H_3COCH_2NHCH_3 + HCL$$

$$(OH)_2C_6H_3COCH_2NHCH_3 + H_2 = (OH)_2C_6H_3CHOHCH_2NHCH_3$$

Bei der von uns ausgeführten vorläufigen pharmacologischen Prüfung des Methylaminoketons ergab sich eine überraschende Übereinstimmung in der Art seiner Wirkung mit der des Adrenalins; in der Stärke des Wirkung blieb es freilich erheblich hinter ihm zurück. Das gleiche fand sich bei der Untersuchung der von Stolz weiter dargestellten homologen Verbindungen, nämlich des Aethylaminoketons und des Aminoketons; jedoch mit merklichen Unterschieden in der Wirkungsstärke: das alkylfreie Aminoketon wirkt stärker als die alkylierten Basen, und von ihnen scheint die Äthylbase etwas stärker wirksam zu sein als die Methylbase. Dagegen erwiesen sich die zweifach im Ammoniakrest alkylierten Körper, das Dimethylaminoketon und das Diäthylaminoketon auffallender Weise als unwirksam, ebenso aber andererseits auch das Monoäthanolaminoketon.

Schon hieraus ergibt sich, daß die am Amino-N eintretenden

1) F. Stolz, Ber. chem. Ges. XXXVII, S. 4149, 1904.

Digitized by Google

Gruppen nach Art und Zahl für die hier in Betracht kommenden Eigenschaften der ganzen Verbindung von ausschlaggebender Bedeutung sind; es folgt auch schon aus der Tatsache, daß das von G. Schubenko[1]) bereits 1893 dargestellte und physiologisch untersuchte Phenylaminoketon $(OH)_2C_6H_3COCH_2NHC_6H_5$ auf Blutdruck, Puls und Atmung ohne Wirkung, und das von Sokolowski und Szmurlo[2]) dargestellte Piperidoacetobrenzkatechin $(OH)_2C_6H_3COCH_2NC_5H_{10}$ nach unsern Beobachtungen von äußerst schwacher Wirkung ist.

F. Stolz hat auf verschiedenen Wegen versucht, das Methylaminoketon zu dem entsprechenden voraussichtlich mit dem natürlichen Suprarenin identischen Aminoalkohol zu reduzieren. Seine Versuche haben insofern sich dem Ziele genähert, als es gelungen ist, eine an Wirkungsstärke die Ketonbasen erheblich übertreffende Substanz in Lösung zu gewinnen; indes sie aus letzterer unzersetzt und frei von weniger wirksamen Stoffen zu isolieren, ist bisher nicht geglückt, sodaß sie chemisch und pharmakologisch nicht ausreichend scharf hat bestimmt werden können[3]). Auch aus dem Aminoketon und dem Äthylaminoketon konnten sehr stark wirksame Produkte (Alkoholbasen) gewonnen werden und merkwürdigerweise auch aus dem selbst unwirksamen Dimethylaminoketon.

Da die vorgenannten Ketonbasen und die aus ihnen gewonnenen Alkoholbasen in ihren Wirkungen keine wesentlichen Unterschiede aufweisen, so werden wir ihre Wirkungen zusammenfassend darstellen und auf einzelne Differenzen gelegentlich hinweisen.

Die drei wirksamen Basen, das Aminoacetobrenzkatechin, das Methyl- und das Äthylaminoacetobrenzkatechin bilden mit Salzsäure gut kristallisierende, in Wasser leicht, in kaltem Alkohol wenig lösliche Verbindungen, aus denen sie durch Alkali als gelblich weißes, äußerlich dem Suprarenin (Adrenalin) täuschend ähnliches Kristallmehl gefällt werden. Die reinen Salze sind nahezu farblos, ihre Lösungen können ohne Zersetzungen gekocht werden und unterliegen auch bei längerer Aufbewahrung nicht der Zerstörung.

Der Geschmack der neutralen Lösungen ist leicht bitter, auf Schleimhäute oder Wunden gebracht, rufen sie weder Schmerz noch Reizung hervor.

Ihre suprareninartige Wirkung zeigt sich zunächst in der Beein-

1) Diss. Petersburg 1893.

2) Gaz. Lecarska 1893.

3) Nach einer soeben erschienenen kurzen Mitteilung, Phys. Proceed. 25. Febr., ist H. D. Dakin die Reduktion und Isolirung gelungen; nähere Angaben werden von ihm in Aussicht gestellt.

Digitized by Google

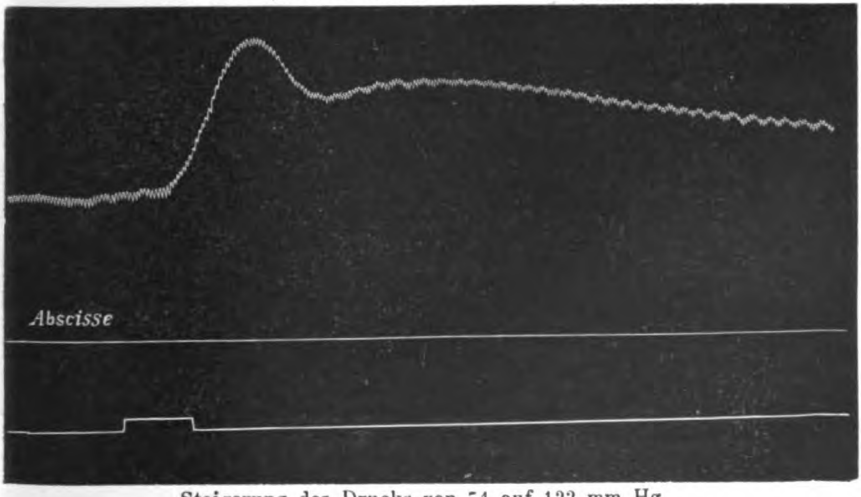
flussung des Blutdrucks: nach Injektion von 1 mg Methyl- oder Äthylaminoketon in die Jugularvene des Kaninchens steigt der Blutdruck rapide um mehr als die Hälfte seiner bisherigen Höhe an und sinkt dann in der Regel nach 50 bis 60 Sekunden wieder zur Norm zurück; so z. B. stieg der Druck nach Injektion von

1 mg Methylaminoketon	von	64	auf	96 mm Hg
„ „	„	88	„	110 „
Äthylaminoketon	„	64	„	96 „
Aminoketon	„	70	„	122 „
„ „	„	77	„	120 „

Ist der Anfangsdruck wie bei durchtrenntem Rückenmark abnorm niedrig, so ist die relative Drucksteigerung um so höher; die Dauer der Drucksenkung ist abhängig von der Temperatur des Tieres: Je niedriger diese, um so anhaltender jene. Puls und Atmung können unverändert bleiben. Der Ablauf der Druckkurve ist aber nicht bei allen Substanzen gleich: während nach den beiden erstgenannten die Kurve nach steilem Aufsteigen gleichmäßig zu fallen pflegt, tritt bei der Aminoverbindung nach dem ersten Abfall eine zweite, schwächere Erhebung auf, von der dann erst der Druck langsam und gleichmäßig sinkt, sodaß das Bild nicht unähnlich dem der Zuckungskurve des Veratrinmuskels ist. Die folgende Kurve kann als Beispiel dienen.

Kurve I.

Kaninchen 1,6 K. Aminoketon 0,5 cc 0,2 % intravenös.



Steigerung des Drucks von 74 auf 122 mm Hg.

Es mag gleich hier bemerkt werden, daß eine ähnliche charakteristische Form sich auch bei der Wirkung des Äthylaminoalkohols

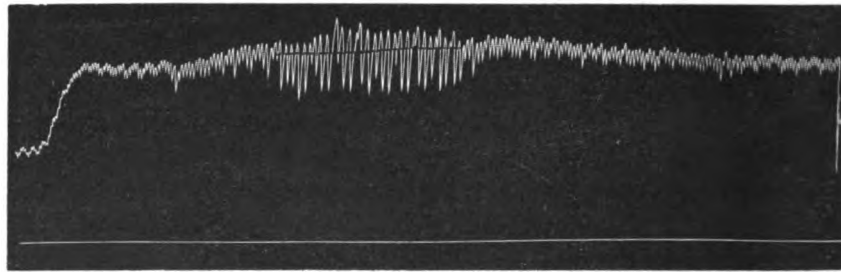
Digitized by Google

fand. Die Analyse dieser Erscheinung haben wir einstweilen nicht versucht.

Werden größere Mengen der Ketobasen, z. B. 10 mg injiziert, so ist die Drucksteigerung nicht wesentlich höher, doch hält sie viel länger an; außerdem erscheinen wie bei der Suprareninwirkung ausgesprochene „Vaguspulse", die erst nach längerer Zeit verschwinden:

Kurve II.

Kaninchen 1,2 K. Intraven. Injektion von 1 ccm 1 % Aethylaminoketon.

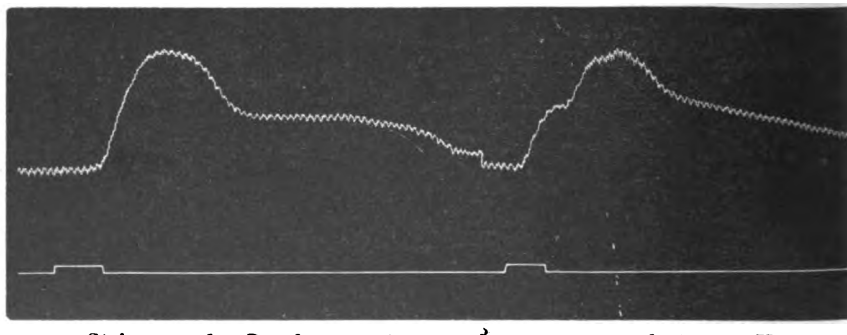


Drucksteigerung von 84 mm auf 134 mm Hg.

Von den Ketonbasen unterscheiden sich, wie schon anfangs erwähnt, die Alkoholbasen durch ihre stärkere Wirksamkeit; die durch sie zu erreichende Maximalsteigerung des Blutdrucks ist größer und kann schon durch kleinere Dosen als bei jenen erzielt werden. Das erste beweisen die folgenden Kurven III u. IV

Kurve III.

Kaninchen. zweimalige Intraven. Inj. 0,5 ccm 0,2 % = 1 mg Aethylaminoalkohol.



Steigerung des Drucks von 66 mm und von 70 mm auf 124 mm Hg.

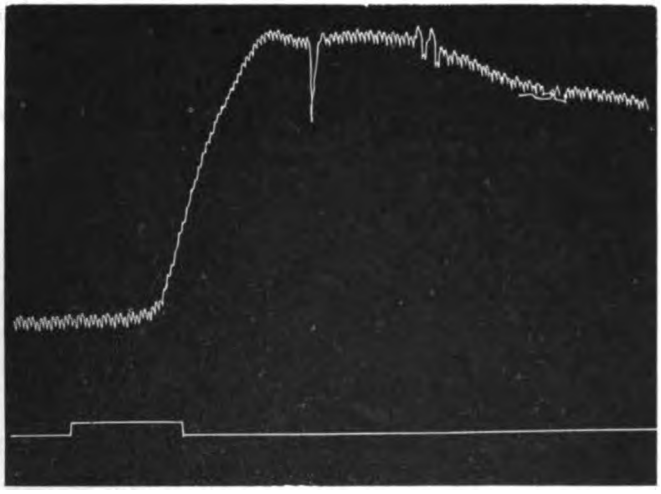
(Kurve IV siehe folgende Seite.)

in denen nach Gaben von 1 mg der Druck von 66 und 60 auf 124 und 134 mm stieg. Das zweite, die kurve V,

Digitized by Google

Kurve IV.

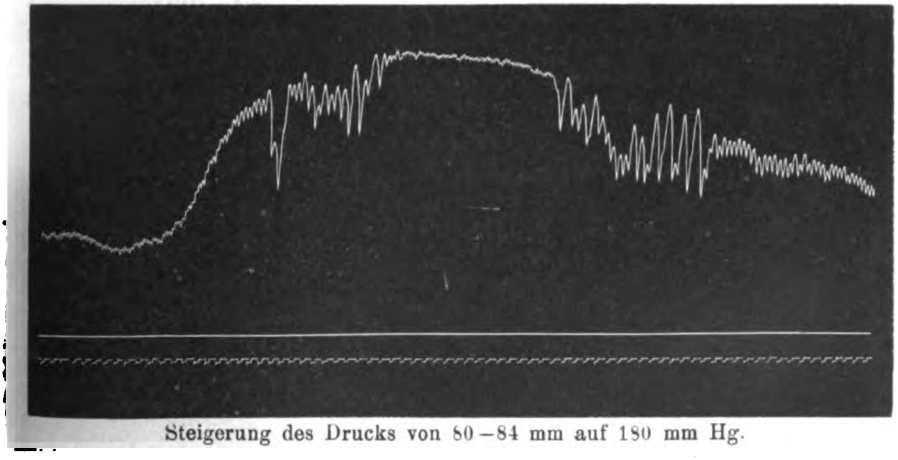
Kaninchen. Inj. von 0,5 ccm 0,2 % = 1 mg Methylaminoalkohol.



Drucksteigerung von 60 mm auf 134 mm Hg.

Kurve V.

Kaninchen von 1,8 K. Intraven. Inj. von Methylaminoalkohol 1 ccm 1:10000 = $^1/_{10}$ mg.



Steigerung des Drucks von 80–84 mm auf 180 mm Hg.

wo der Blutdruck nach Injektion von 1/10 mg von 80—84 mm auf 180 mm, d. i. um etwa 120% sich erhoben hat.

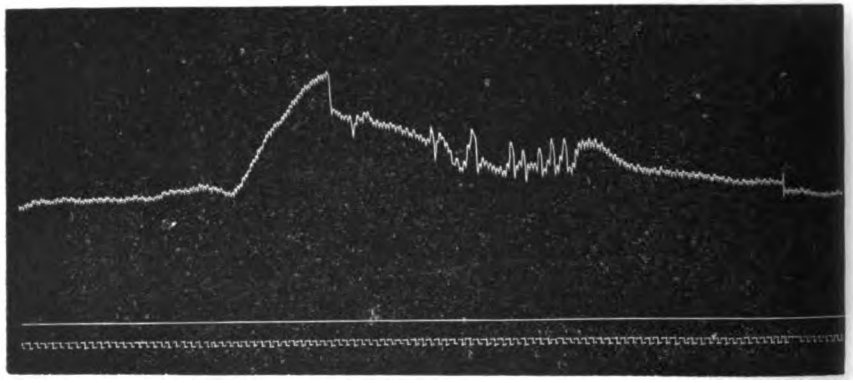
Damit nähert sich die Wirkung der hier verwendeten Alkoholbasen quantitativ schon erheblich der Wirkung des Suprarenins und läßt vermuten, daß ihre immerhin noch schwächere Wirkung nur durch unwirksame oder wenig wirksame Beimengungen bedingt ist,

Digitized by Google

die zu entfernen noch nicht gelang. Auch die Form der Kurven zeigt eine ganz überraschende Ähnlichkeit mit der des Suprarenins. Als Beispiel seien hier zwei in demselben Versuch am gleichen Tier hintereinander zuerst mit Methylaminoalkohollösung, dann mit Suprarenin gewonnene Kurven (VI u. VIa) mitgeteilt:

Kurve VI

Kaninchen 1800 g. Keine Narkose. Zuerst 1 ccm 0,05 % =

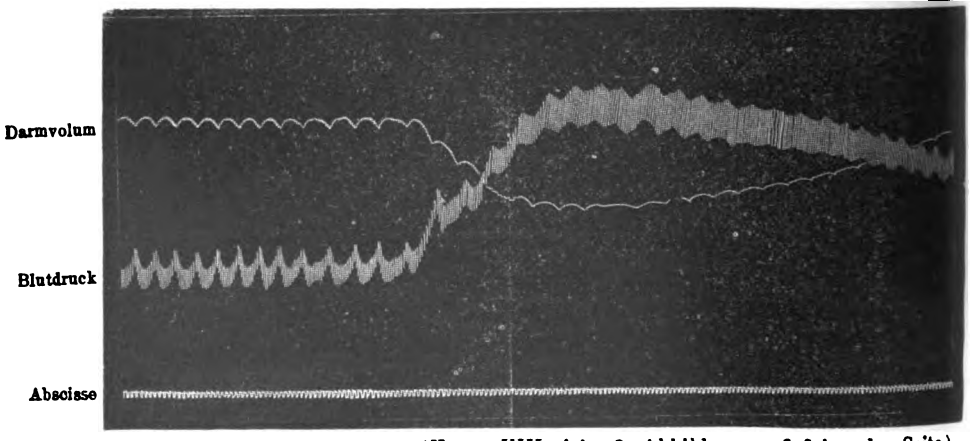


0,5 mg Methylaminoalkohol.

Die Blutdrucksteigung ist der Hauptsache nach wie bei dem Suprarenin nicht sowohl durch Steigerung der Herzarbeit, als durch Kontraktion der Gefäße bedingt; das zeigt die onkometrische Kurve des Darms, der Niere, der Milz; wobei das Kleinerwerden der Organpulse noch besonders hervorgehoben sei und ferner läßt

Kurve VII.

Katze 2800 g. Urethannarkose. Intrav.-Inj. 1 ccm. 1% Aminoketon.

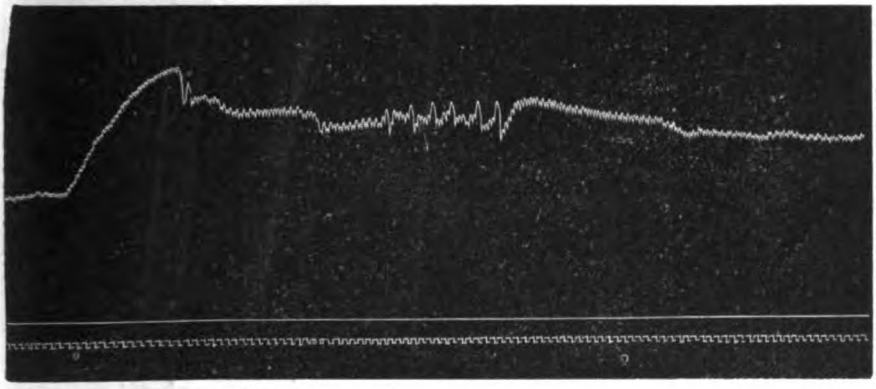


(Kurve VIII siehe 2. Abbildung auf folgender Seite.)

Digitized by Google

sich leicht zeigen, daß die Gefäßkontraktion nicht von einer Erregung der Gefäßnervenzentren abhängt, sondern von einer peripher in den Gefäßen selbst einsetzenden Erregung; Dies ergibt sich aus der unveränderten Wirkung dieser Körper auf die Gefäße des Darms, der Niere nach vollständiger mechanischer und chemischer und VIa.

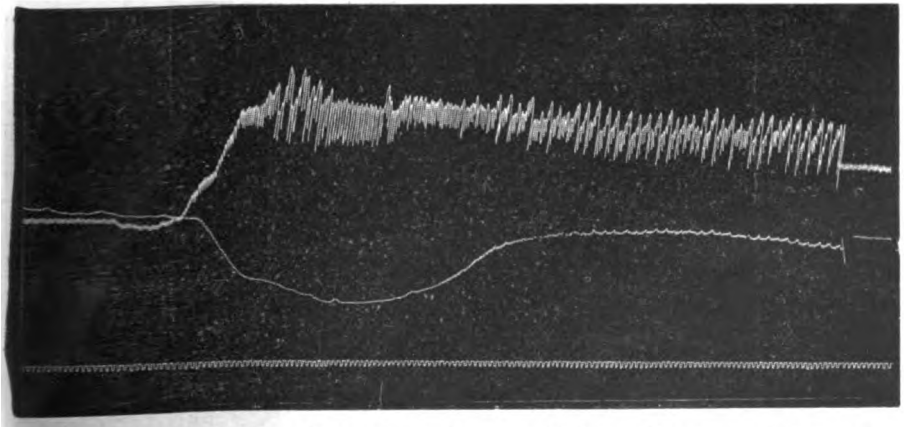
½ mg Methylaminoalkohol, dann ½ mg Suprarenin intravenös.



0,5 mg Suprarenin.

Kurve VIII.

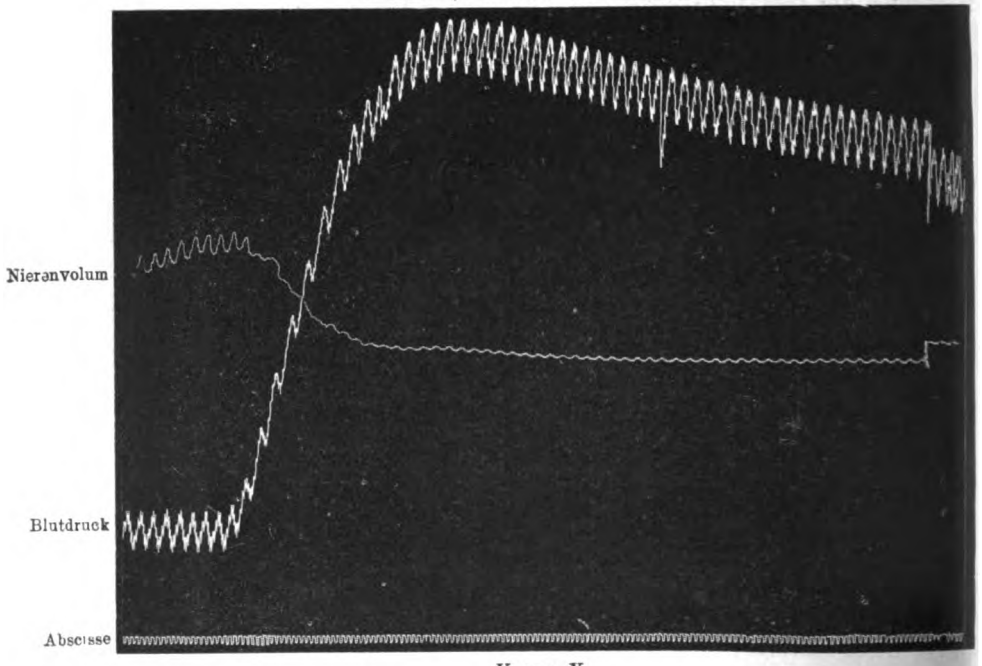
Kaninchen 2000 g. Urethannarkose. 1 ccm 1% Aminoketon intravenös.



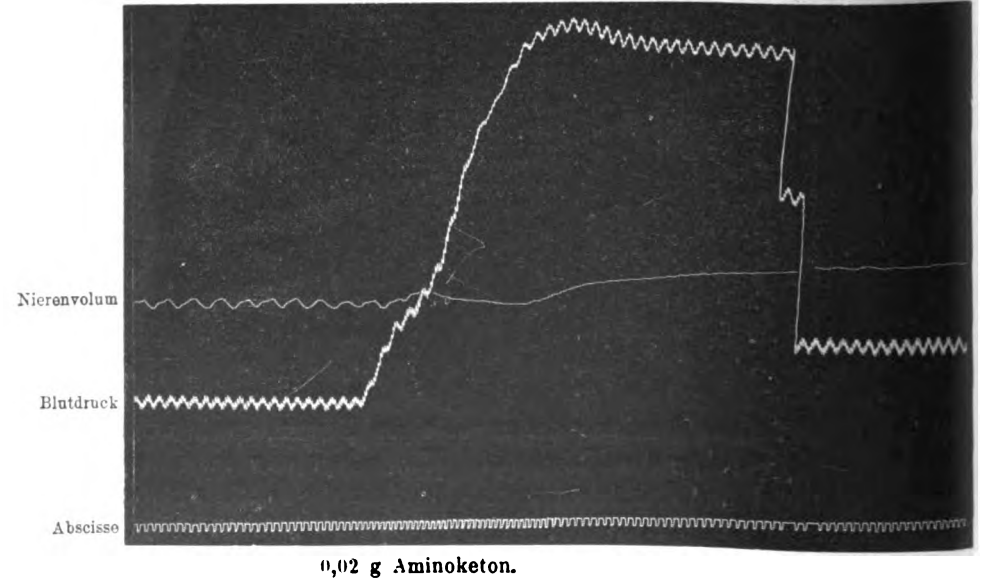
(Phenolätzung) Durchtrennung der zugehörigen Nerven, sowie auch nach Durchschneidung des Halsmarks. Wir geben hier zwei derartige am Hund und Kaninchen angestellte Versuche in Kurvenform wieder: (Kurve IX u. X).

Digitized by Google

Kurve IX.
Hund 8 Kilo. Morphin.-Äther-Narkose. Halsmark durchschnitten.
2 ccm 1% Aminoketon intravenös.



Kurve X.
Kaninchen 1800 g. Urethannarkose, künstl. Atmung. Halsmark durchtrennt.
2 ccm 1% Aminoketon intravenös; darauf 0,2 mg Suprarenin intravenös.
Niere im Oncometer.



0,02 g Aminoketon.

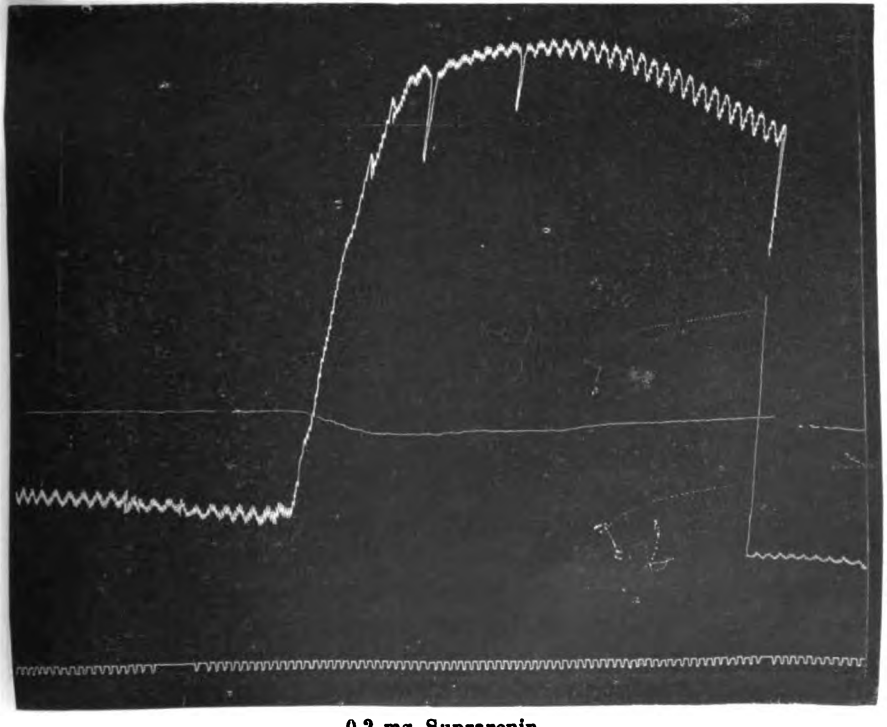
Digitized by Google

Die Kontraktion der kleinen Gefäße läßt sich ebenso wie beim Adrenalin auch durch Aufpinseln einer Lösung der Keton- und Alkoholbasen auf Schleimhäute (Conjunctiva des Auges) oder skarifizierte Epidermis erkennen. Selbst sehr blutreiche Organe wie die Leber können durch mehrere Minuten währendes Auflegen eines mit 1—2% Aminoketonlösung getränkten Wattebausches ganz anämisch, lederartig gemacht werden, sodaß aus dem veränderten Teil beim Anschneiden nur aus vereinzelten tiefliegenden großen Gefäßen, aus dem übrigen Parenchym aber kein Blut fließt.

Danach ist es uns nicht zweifelhaft, daß diese leicht in reinem Zustand und in beliebigen Mengen darstellbaren, dauernd haltbaren Substanzen zur Anämisierung ähnlich wie Suprarenin (Adrenalin) werden benutzt werden können, selbstverständlich in entsprechend stärkeren, übrigens aber weniger giftigen Lösungen.

Die durch Suprarenin oder durch die hier behandelten Körper bewirkte Gefäßkontraktion überdauert die Injektion des Stoffes nur kurze Zeit;

(Kurve X.)

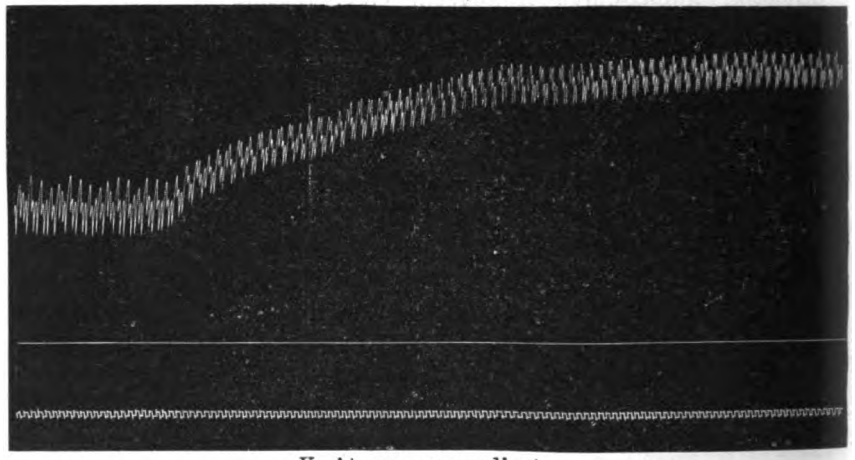


0,2 mg Suprarenin.

Digitized by Google

Kurve

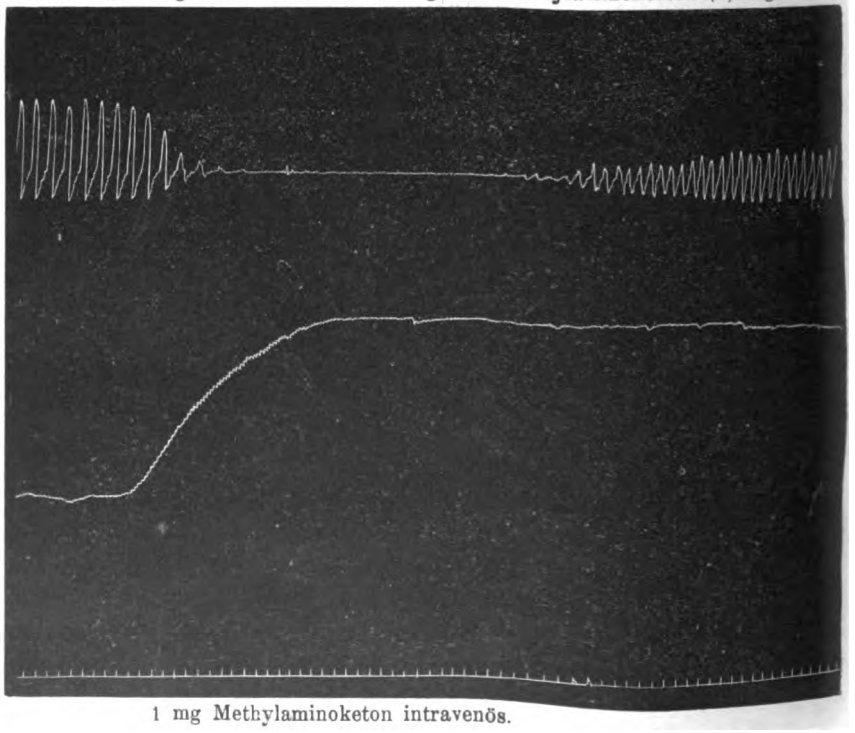
Injection von 0,25 ccm 1% Aminoketon intravenös.



K. Atmung suspendiert.

Kurve

Kaninchen. Vagi durchtrennt. Wirkung des Methylaminoketons (1,0 mg

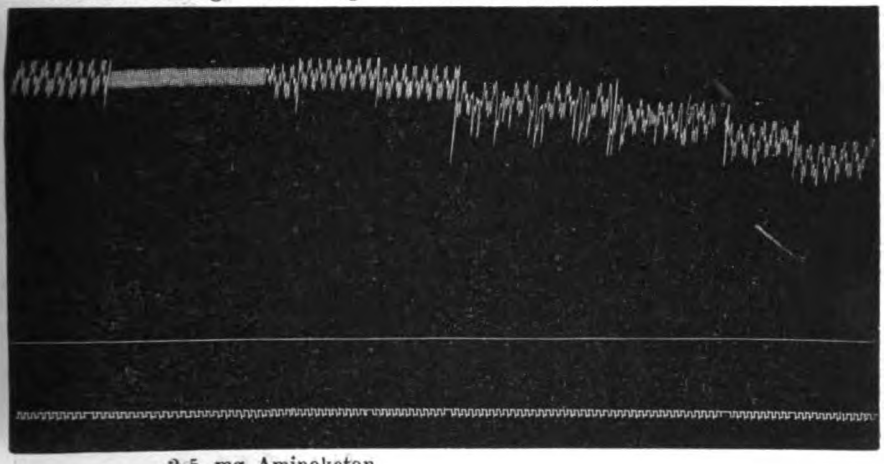


1 mg Methylaminoketon intravenös.

Digitized by Google

XI.

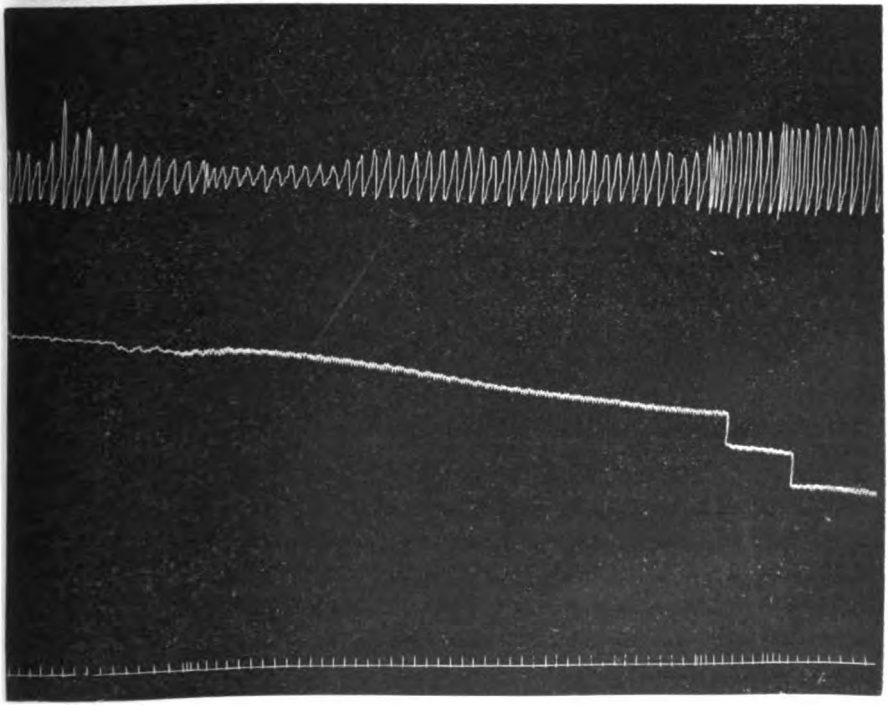
Kaninchen 2200 g. Herz-Lungenkreislauf nach Hering.



2,5 mg Aminoketon.

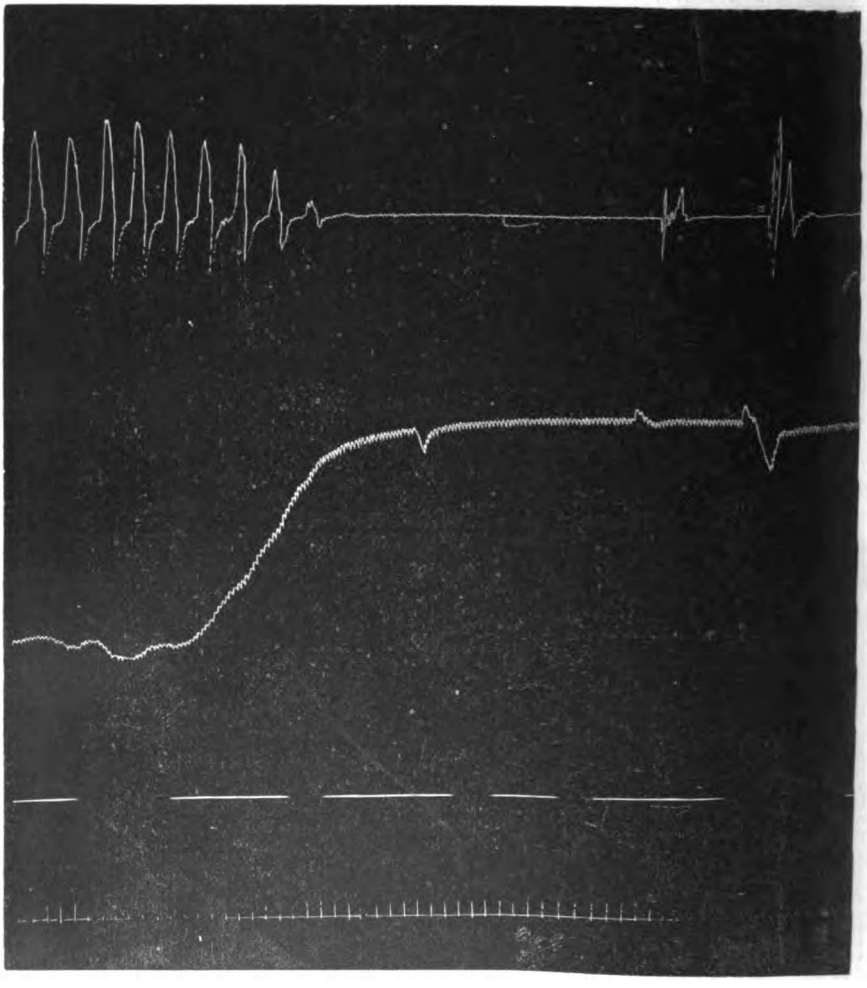
XIIa.

Intravenös). Obere Kurve Atmung, untere Blutdruck.



Digitized by Google

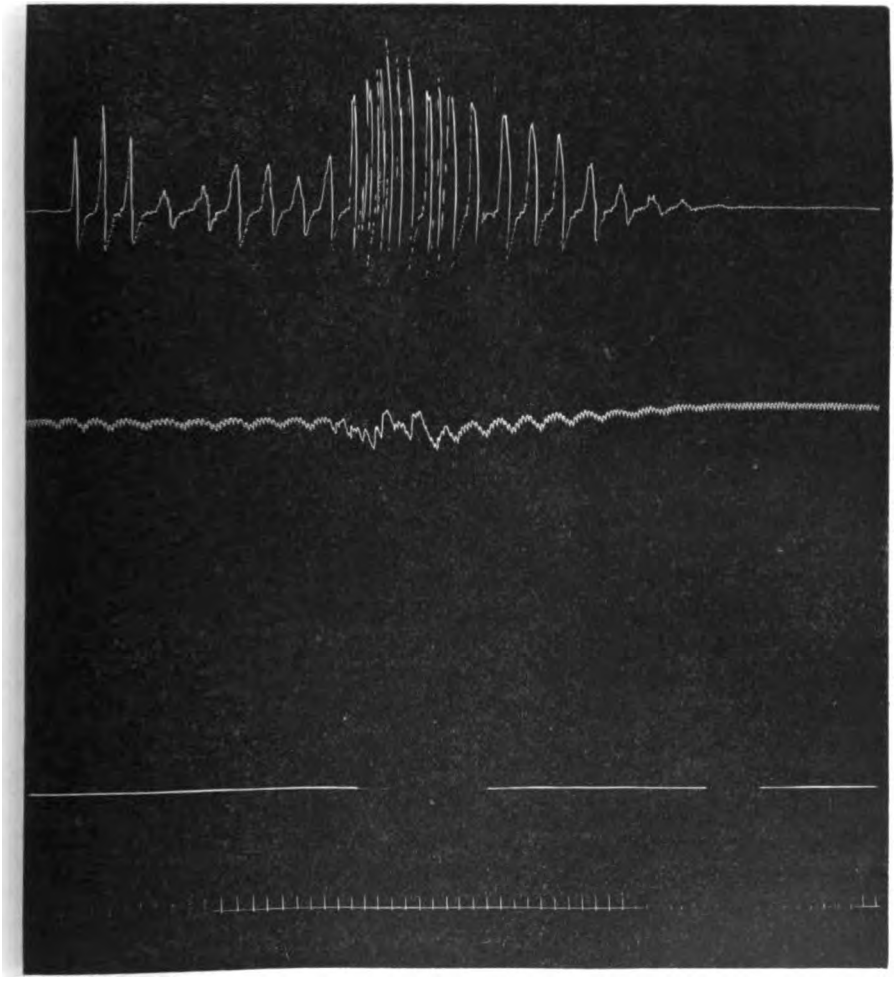
Kurve XII.
Kaninchen. Beide Vagi durchschnitten.
Obere Kurve Atmung



selbst nach Injektion einer verhältnismäßig großen Gabe auf einmal hält die Wirkung, wie schon oben gesagt, nur ein bis drei Minuten an. Es gelingt aber die Gefäßkontraktion, wie mit Suprarenin auch mit den Aminoketon- und Alkoholbasen nahezu beliebig lange aufrecht zu erhalten, wenn die Injektion einer Lösung von gerade zureichender Konzentration andauernd fortgesetzt wird. Übrigens beobachteten wir zweimal in Versuchen an Hunden, daß durch subkutane Injektion großer Dosen (0,5 g) des Methylaminoketons der Blutdruck

Digitized by Google

Wirkung der Suprarenininjection.
untere Blutdruck.



für längere Zeit sehr erheblich gesteigert wurde; die Steigerung trat erst nach 40 Minuten ein und hielt über eine Stunde lang an.

Einen weiteren Beweis für die Wesensgleichheit unserer Substanzen mit dem Suprarenin ergibt ihre Beeinflussung des Herzens. Vom Suprarenin ist es bekannt, (Gottlieb) daß es die Herztätigkeit beschleunigt und verstärkt, und das gleiche hat sich auch hier ergeben. Zum Beleg diene hier eine Kurve des Aortendrucks

Digitized by Google

eines nach Hering von dem großen Kreislauf getrennten Herzens (Herzlungenskreislauf). (Kurve XI siehe Seite 218 und 219.)

Von den übrigen besonders bemerkenswerten Wirkungen des Adrenalins ist noch die Einwirkung auf die Atmung, auf die Irismuskulatur, ferner der Adrenalindiabetes und endlich die von Josué, Erb u. a. beoachtete degenerative Veränderung in den Arterien zu erwähnen. Auch diese Wirkungen kommen sämtlich bei unsern Stoffen zur Beobachtung; wir geben hier zunächst zwei Atmungskurven zum Vergleich, die eine durch Suprarenin, die andere durch Methylaminoketon am Kaninchen mit durchtrennten Vagusnerven gewonnen: bei beiden tritt in ganz ähnlicher Weise eine periodische Respiration auf, abwechselnd lange Atempausen mit Perioden beschleunigter Atmung. (Siehe Kurven XII und XIIa, S. 218—21).

Injiziert man eine unserer Substanzen (1—2 mg) einer Katze in die vena jugularis, so erfolgt fast momentan eine maximale Pupillendilatation, die 10 bis 30 Sekunden anhält.

Werden die Substanzen einem Säugetier subkutan (oder intravenös) injiziert, so erscheint schon nach $^1/_2$—1 Stunde reichlich Zucker im Harn, die Harnmenge ist vermehrt und man bemerkt beim Hunde vermehrten Durst.

Endlich ist von Herrn Dr. Sturli festgestellt worden, daß jene oben erwähnten Aortenveränderungen auch nach Injektion des Methylaminoketons auftreten und zwar auch nach subkutaner Injektion; mit Subkutaninjektion von Suprarenin erzielte Sturli übrigens ebenfalls die gleiche Veränderung, wenn schon in geringerem Grade.

Ein vorläufiger Bericht über diese noch im Marburger pharmakologischen Institut ausgeführten Versuche ist auf dem Internat. Physiologenkongreß in Brüssel 1904 gegeben worden.

Pharmakolog. Institut zu Wien. März 1905.

Digitized by Google

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Kopenhagen.

Die Wirkung der Kalisalze auf die Kreislaufsorgane.

Von

Dr. P. Tetens Hald,

ehem. Assistent des Institutes.

(Mit 7 Kurven.)

Die Frage nach der Wirkung der Kalisalze auf den Kreislauf ist wieder während der letzten Zeit Gegenstand größerer Arbeiten (Astolfoni (3) u. Braun (11) gewesen. In diesen Arbeiten finden sich Literaturangabe und Darstellung der historischen Entwickelung des Problems, von welchen daher hier abgesehen werden kann. Die nachfolgende Abhandlung behandelt, indem sie gleichzeitig eine Revision der Arbeiten früherer Autoren giebt, die im wesentlichen bis jetzt unbearbeitete quantitative Seite der Frage, d. h. die Bestimmung der wirksamen Kalikonzentration im Blute der Kalt- und Warmblüter und diskutiert zum Schluß das Schicksal des im Körper eingeführten Kalisalzes.

Die Abhandlung ist aus Untersuchungen, welche ich in den Jahren 1901—1904 im pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagens ausgeführt habe, hervorgegangen. Dem Direktor des Institutes, Herrn Prof. Dr. Johs. Bock erlaube ich mir meinen aufrichtigsten Dank für das Interesse, welches er der Arbeit entgegengebracht hat, auch hier auszusprechen.

Die Untersuchungen sind teils an Fröschen, teils an Kaninchen ausgeführt worden.

I. Froschversuche.

Froschversuche habe ich 1. am lebenden Frosch, 2. am isolierten Froschherzen mittels verschiedener Versuchsanordnung mit endo- und exokardialer Applikation des Kalisalzes, 3. an der isolierten Herzspitze ausgeführt.

Digitized by Google

Meine Versuche mit subkutaner Einspritzung von Kalisalzlösungen am lebenden Frosch ergaben dasselbe Resultat wie diejenigen früherer Untersucher, indem die Pulsfrequenz nach Injektion einer entsprechenden Menge mehr oder weniger sinkt, um nach Verlauf einiger Zeit wieder anzusteigen. Der Herabsetzung geht keine Vermehrung der Frequenz voraus. Das Pulsvolumen ist während der langsamen Pulsation sichtbar vermehrt. Die geprüften Kalisalze (KCl, KBr, KJ und milchsaures Kalium) haben die gleiche qualitative aber nicht die gleiche quantitative Wirkung, indem eine Frequenzverminderung von 50% bei den in der folgenden Tabelle angegebenen Minimaldosen eintritt.

Die Zahlen 5, 6 u. s. w. geben die Injektion einer Salzmenge, welche 1 Teil K auf 5000, 6000 u. s. w. Teile Frosch entspricht, an.

	KCl	KBr	KJ	$C_3H_5O_3K$
Esculentae	5	4	7	
Temporariae	6	5	8	5

Da die Respiration des Frosches vor der Erreichung einer solchen Herabsetzung der Pulsfrequenz sistiert, und das Blut dadurch stark kohlensäurehaltig (dunkle Färbung des Herzens) wird, wurden einige der Versuchstiere in einer Sauerstoffatmosphäre angebracht, wodurch das Herz sich lebhaft rot erhielt, ohne daß die Wirkung der Kalisalze sich veränderte. Mangel an Sauerstoff trägt also der Hervorrufung des beobachteten Bildes nicht bei.

Um ein genaues Maß der Veränderungen in der Arbeit des Herzens zu erhalten, habe ich eine Reihe Untersuchungen an isolierten Herzen von R. temporaria ausgeführt. Das Herz der R. esculenta zu verwenden, mußte aufgegeben werden, da dasselbe sich einer längeren, regelmäßigen Arbeit bei der gewählten Versuchsanordnung unfähig erwies. Die Versuchsanordnung war die durch Dreser (15) modifizierte Williams' (47) Methode mit einer Belastungshöhe von 20—25 cm; die Überlastung betrug 5 bis 6 cm. Als Nährflüssigkeit wurde die gewöhnliche Blutverdünnung (1 T. defibrin. Rinderblut + 2 T. 0,7 Proz. NaCl-Lösung) verwendet; dieselbe enthält im verdünnten Serum 0,01 Proz. KCl, falls man nach Abderhalden (1 S. 525) die Serummenge zu etwa $^3/_5$ der gesamten Blutmenge und den KCl-Gehalt des normalen Blutserums zu 0,04 Proz. anschlägt.

Digitized by Google

Eine Steigerung des KClgehaltes des verdünnten Blutserums bis zu 0,06 Proz. brachte keine deutliche Veränderung der Herzarbeit hervor. Bei einem KClgehalt dagegen von 0,08 Proz. sank die Frequenz auf die Hälfte des normalen, oder noch tiefer herab. Das Pulsvolumen nimmt sofort ein wenig ab, steigt dann aber wieder bis zu seiner ursprünglichen Größe, ja, wird oft während der langsamen Aktion ein wenig größer, als vor der Zuführung des Giftes. Die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge geht stark herunter.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

Versuch I. Isoliertes Froschherz. Dresers Methode.
Nährflüssigkeit die gewöhnliche Blutverdünnung.
Belastung 25 Centim., Überlastung 5 Centim.
28./8. 1901.

Zeit	Pulsfrequenz pro Minute	Pulsvolum in Ccm	Also ausgetriebene Menge pro Minute in Ccm	Bemerkungen.
0—1	46	0.12	5.5	
13—14	42	0.12	5.0	
22—23	43	0.12	5.2	
23^{30}				0.08 % KCl.
27—28	26	0.11	2.8	
32—33	16	0.1	1.6	
36—37	18	0.13	2.3	
52—53	14	0.13	1.8	
60^{00}				Normale Nährflüssigkeit.
63—64	21	0.13	2.7	
66—67	42	0.09	3.8	
85—86	42	0.1	4.2	
92^{30}				0.08 % KCl.
96—97	18	0.11	2.0	
98—99	24	0.1	2.4	
113—114	10	0.1	1.0	
117^{00}				Normale Nährflüssigkeit,
123—124	16	0.1	1.6	
128—129	42	0.08	3.4	

Die Zeitangaben sind in diesem (und den folgenden) Versuchen in Minuten (grössere Zahlen) und Sekunden (kleinere Zahlen oberhalb der Linie) angegeben.

Die Bemerkung 0.08 % KCl bedeutet, dass im angegebenen Momente die Durchleitung einer Nährflüssigkeit mit einem Gesamt-KClgehalt des verdünnten Serums von 0.08 % beginnt.

Die langsame, kräftige Aktion kann das Herz sehr lange, jedenfalls bis zu 2 Stunden unterhalten. Am oftesten ist sie vollständig

Digitized by Google

regelmäßig, zuweilen treten doch peristaltische Bewegungen des Myocardiums ein. Sonst ist die Herzaktion während der Kaliwirkung sehr charakteristisch. Die Systole des Ventrikels ist, wie man plethysmographisch vor der im späteren Verlaufe der Versuche eintretenden Blähung der Atrien nachweisen kann, ebenso vollständig als vor der Kaliwirkung. Unmittelbar nach der kräftigen Systole folgt in gewöhnlicher Weise Diastole; zwischen dieser aber und der nachfolgenden Systole schiebt sich eine kürzere oder längere Pause ein, während welcher das Herz unbeweglich in Diastolestellung steht.

Durch graphische Darstellung der Volumänderungen des Herzens mittels Luftübertragung erhält man daher während der Kaliwirkung eine Kurve mit einem ansteigenden Abschnitt der Diastole, einem kürzeren oder längerem horizontalen Plateau der Pause und einem absteigenden Abschnitt der Systole entsprechend. (Siehe Fig. 1 und 2.) Die Dauer der Systole und der Diastole erweisen sich durch Ausmessung der Kurve als sehr wenig verändert. Falls man einem Kaliherzen normale Nährflüssigkeit darreicht, so schwindet, wie auch anderwärts beschrieben, die Kaliwirkung wieder, indem die Frequenz bis zu seiner früheren Größe ansteigt, während das Pulsvolum etwas abnimmt. An den Kurven zeigt sich dies durch eine Verkürzung und später ein vollständiges Verschwinden des postdiastolischen Plateaus.

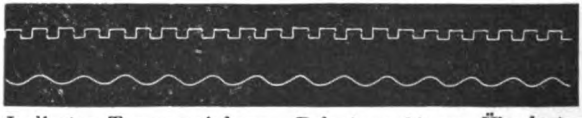


Fig. 1. Isoliertes Temporariaherz. Belastung 20 cm, Überlastung 5 cm. Normale Kurve.

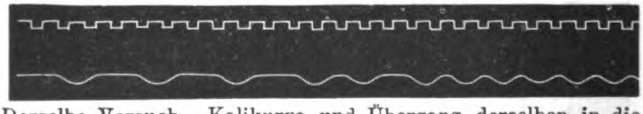


Fig. 2. Derselbe Versuch. Kalikurve und Übergang derselben in die normale nach Verwendung von normaler Nährflüssigkeit.

Der Übergang von der normalen zur Kalikurve wie auch von dieser zu jener ist sehr schroff; als Beispiel des letzteren diene Fig. 2. Dies zeigt, daß diejenige Kalikonzentration im Serum, welche ausgesprochene Wirkung hervorruft, nur wenig größer als die unwirksame ist, ein Verhältnis, das auch durch quantitative Untersuchungen bestätigt ward (s. oben S. 229.)

Digitized by Google

Ein höherer Gehalt des verdünnten Serums an KCl gab im wesentlichen dasselbe Bild als ein Gehalt von 0,08 Proz., doch wurden die Kontraktionen bei steigendem Gehalt seltener, bis endlich das Herz bei 0,24 Proz. sich zu kontrahieren aufhörte.

Bei Vergleichung der Wirkung der Haloidsalze des Kaliums und des milchsauren Kalis untereinander zeigte sich insofern ein quantitativer Unterschied, als zwar das oben beschriebene Bild sich erst bei einem K-Gehalt des verdünnten Serums, einer 0,08 proz. KCl lösung (0,01 n) entsprechend, zeigte, die minimale letale Konzentration, d. h. diejenige, bei welcher das Herz sich nicht mehr kontrahierte, sich aber für die verschiedenen Salze verschieden herausstellte.

So war die minimale letale Konzentration

für	KCl und $C_3 H_5 O_3 K$	0,032 n
„	KJ	0,021 n
„	KBr	0,016 n

Mit dem Werte für KBr stimmt die einzige bisher vorliegende quantitative Bestimmung der minimalen letalen Konzentration, nämlich bei Stokvis (44 S. 661 cfr. S. 662) zwischen 0,015 und 0,017 n KBr, überein. Der nachgewiesene Unterschied in der Größe der minimalen letalen Konzentration muß von spezifischen dem Herzen schädlichen Wirkungen der Brom- und Jodionen abhängen, da die Salze in den angewendeten Verdünnungen praktisch gleich stark dissoziirt sind.

Da Jacobj (24) für die Digitaliswirkung nachgewiesen, daß Experimente am isolierten Herzen nach Dresers Methode mit dem hohen intracardialen Drucke andere Resultate ergaben, als Experimente nach einer den natürlichen Verhältnissen näherkommenden Versuchsanordnung mit möglichst geringem intracardialem Druck, so lag es nahe, die obigen Untersuchungen mit einer Reihe der letztgenannten zu supplieren. Zu diesem Zwecke wurden die Behälter des Williamsschen Apparates (Mariottesche Flaschen) so eingestellt, daß die Belastung nur 2—4 cm betrug; die Überlastung belief sich auf 5 cm. Als Nährflüssigkeit wurde teils die gewöhnliche Blutverdünnung, teils Lockes (33) Lösung verwendet; wenn kalireichere Lösungen durchgeleitet wurden, so waren sie mit den normalen isotonisch, indem der KClgehalt auf Kosten des NaCl's gesteigert worden war. Die Volumschwankungen und die Frequenz des Herzens wurden mittels eines Mareyschen Tambours aufgeschrieben. Die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge wurde gemessen und aus dieser und der Frequenz das Pulsvolum berechnet. Die Versuche mit den beiden Nährflüssigkeiten sollen, da sie die gleichen Resultate ergaben, zusammenfassend besprochen werden.

Digitized by Google

Die eben wirksame KClkonzentration ergab sich in dieser wie in der vorhergehenden Versuchsreihe als 0,08 Proz., bei welcher die Frequenz um etwa die Hälfte herabgesetzt wurde; schwächere Konzentrationen (0,02, 0,03, 0,04, 0,06 Proz.) hatten keine deutliche Wirkung. Während aber die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge in den Versuchen ad mod. Dreser immer in der Kaliperiode stark herunterging, erhielt sie sich in dieser Versuchsreihe bei der angegebenen Konzentration (0,08 Proz. KCl) fast unverändert, und das Pulsvolum wurde daher stark vergrößert.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

Versuch II. Isoliertes Temporariaherz.

Belastung 2,5 Centim. Überlastung 5 Centim.

Nährflüssigkeit die gewöhnliche Blutverdünnung.

28./8. 1903.

Zeit	Pulsfrequenz pro Minute.	Ausgetriebene Menge pro Min. in Ccm.	Also Pulsvolum in Ccm.	Bemerkungen.
0—1	28½	1.9	0.07	
5—6	26	2.4	0.09	
12—13	26	2.4	0.09	
20—21	22½	2.5	0.11	
22—23	22			22^{00} 0.08 % KCl.
23—24	20½			
24—25	21½	2.7	0.13	
25—26	23½			
26—27	25			Peristaltik
27—28	18½			Anakrote Kurven
28—29	18	2.6	0.14	
29—30	17			
30—31	14½			Regelmässige Kontraktionen.
31—32	14	2.5	0.18	Kalikurve.
33—34	14	2.5	0.18	
45—46	12½	2.5	0.20	
46—47	12½			46^{20} Gewöhnliche Nährflüssigkeit.
47—48	18½			47^{35} Plötzlicher Übergang zur gewöhnlichen Kurve.
48—49	25			
49—50	26	1.6	0.06	

Besonders an den Kurven zeigt sich ein auffallender Unterschied der beiden Versuchsanordnungen, indem die Plateaubildung der Versuche ad mod. Dreser hier ganz wegbleibt. Die Diastolekurve

Digitized by Google

jeder Herzperiode wird während der Kaliwirkung sehr langgestreckt und entfernt sich erst schnell, später langsam von der Abscisse. Die Pulswellen sind bedeutend höher als normal (s. Fig. 3 u. 4).

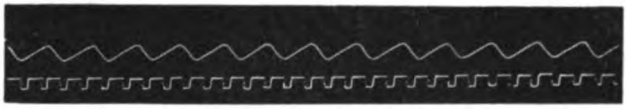


Fig. 3. Isoliertes Temporariaherz. Nährflüssigkeit: die gewöhnliche Blutverdünnung. Belastung 4 cm, Überlastung 6 cm. Normale Kurve.

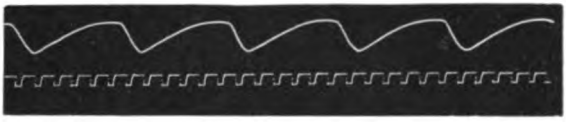


Fig. 4. Derselbe Versuch. Kalikurve.

Oft sieht man während des Übergangs von der normalen zur Kalikurve an dem Diastoleteil eine kleine Welle, sodaß Anakrotie entsteht (Fig. 5); durch gleichzeitige Observation des Herzens sieht man eine schwache peristaltische Welle, gleichwie eine abortive Kontraktion über den Ventrikel, der kleinen Welle der Kurve entsprechend, gehen. Die Frequenz ist in diesen Fällen beinahe halbiert, die Atrien pulsieren doppelt so schnell als der Ventrikel. Wie gesagt ist es doch kein konstantes Phänomen (vgl. auch Guttmann (21 S. 346)). Später schwindet die kleine Welle (s. Fig. 6).

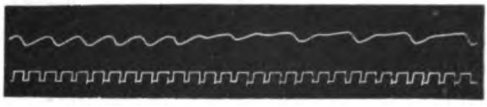


Fig. 5. Isoliertes Temporariaherz. Belastung 3 cm, Überlastung 5 cm. Lockes Nährflüssigkeit. Übergang von der normalen zur Kalikurve.

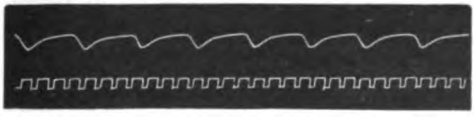


Fig. 6. Derselbe Versuch. Kalikurve.

Daß die Plateaubildung in den Kurven der Versuche ad mod. Dreser als eine nur durch den hohen intracardialen Druck hervorgerufene Erscheinung angesehen werden muß, ist leicht nachzuweisen, wenn man den intracardialen Druck von 3 bis z. B. auf 15 cm

Digitized by Google

erhöht; dann erscheint sogleich das Plateau um wieder nach Herabsetzung des Drucks zu schwinden.

Die Ergebnisse der Versuche mit niedrigem intracardialem Druck zeigen, daß man auch fürs Kalium mit dem Überführen der Resultate von Versuchen ad mod. Dreser auf die Arbeit des normalen Froschherzens zurückhaltend sein muß, und daß dies bei der Beurteilung früherer Untersuchungen zu erinnern ist, indem die Veränderungen des Pulsvolums von der Versuchsanordnung abhängen können.

Die Ergebnisse früherer Autoren (Guttmann (21), Podcopaew (38), Limbourg (32), Karewski (25)) stimmen mit denjenigen meiner Versuche, soweit man dies aus ihren mit Messungen nicht belegten Beschreibungen ersehen kann, gut überein. Doch habe ich niemals eine ausgesprochene Steigerung der Frequenz als Wirkung kleiner Kalidosen, wie sie Nobiling (36) und Stokvis(44) beobachtet haben, gefunden.

Jacobj (24) und sein Schüler Wybauw (48) haben, wie bekannt, auf eine andere Fehlerquelle bei der Verwertung von Untersuchungen über die Wirkung von Farmaka auf das Herz aufmerksam gemacht, nämlich die frühere allgemeine Annahme, daß die endo- und exokardiale Applikation eines Mittels denselben Effekt hervorbringt. Nach der Literatur war es nicht unwahrscheinlich, daß sich auch für Kalium ein Unterschied in der Wirkung, je nach der Applikation nachweisen ließ. Bottazzi (10) und Astolfoni (3) haben als Wirkung eines auf das nach Engelmann suspendierte Froschherz exokardial applizierten Kalisalzes eine enorme Vermehrung der Kontraktionshöhe und gleichzeitig starke Herabsetzung der Frequenz gefunden.*)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der endo- und exokardialen Applikation eines Kalisalzes auf das arbeitende, bluthaltige Herz liegen noch nicht vor, und ich habe daher eine Reihe mit exokardialer Applikation nach der an S. 231 beschriebenen Versuchsanordnung mit niedrigem intrakardialem Druck ausgeführt. Die Versuche wurden mit einer Periode eingeleitet, während welcher das Herz von 0,7 Proz. NaCl-Lösung umgeben war; diese Lösung wurde sodann mit einer isotonischen Lösung von NaCl und KCl in vorher berechneten Verhältnissen vertauscht. Durch eine Hebervorrichtung war dafür gesorgt, daß die Flüssigkeitsoberfläche in dem Herzbehälter nach dem Vertauschen sich von selbst

*) Baldoni (5) hat neulich nachgewiesen, daß das KCl auch für das Säugetierherz bei exokardialer Applikation ein starkes Gift ist, welches die Pulsfrequenz und den Blutdruck herabsetzt.

Digitized by Google

auf dasselbe Niveau wie vorher einstellte. Das Herz arbeitete während des ganzen Versuches mit der gewöhnlichen normalen Blutverdünnung.

Die geringste untersuchte Konzentration, 0,06 Proz. KCl, war ohne deutliche Wirkung. Die doppelte KCl-Menge, 0,12 Proz., setzt die Pulsfrequenz auf die Hälfte des Normalen herab; gleichzeitig wird aber die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge mit bis 50 Proz. gesteigert, das Pulsvolum mit bis 150 Proz. Noch schlagender wird das Bild bei einem KCl-Gehalt von 0,3 Proz., welcher die Arbeit des Herzens mit bis 66 Proz. steigert, und die Pulsfrequenz sehr stark herabsetzt, so daß das Pulsvolum mit über 200 Proz. vermehrt wird; bei endokardialer Applikation dagegen ist, wie oben genannt, die letale Konzentration schon mit 0,24 Proz. KCl erreicht.

Als Beispiel diene folgender Versuch.

Versuch III. Isoliertes Temporariaherz. Belastung 2,5 Centim. Überlastung 5 Centim. Nährflüssigkeit die gewöhnl. Blutverdünnung. Exokardiale Applikation von KCl.

21./8. 1903.

Zeit	Pulsfrequenz pro Min.	Ausgetriebene Menge pro Min. in Ccm	Also Pulsvolum in Ccm.	Bemerkungen.
0—1	38	1,5	0,04	
4—5	38	1,6	0,04	
24—25	36	1,5	0,04	
26—28				0,3% KCl im Herzbehälter.
30—31	37	1,5	0,04	
32—33	33			
33—34	30½	1,8	0,06	
34—35	27½			
35—36	25½			
36—37	24½	1,9	0,08	
37—38	24			
39—40	24	2,3	0,1	
42—43	21½	2,5	0,12	
46—47	20½	2,5	0,12	
49—51				Kalifreier 0,7% NaCl-lösung im Herzbehälter.
52—53	18	2,5	0,14	
56—57	30	1,7	0,06	
59—60	39	1,3	0,03	

Digitized by Google

Selbst mit 0,6 Proz. KCl in der das Herz umgebenden Flüssigkeit arbeitet das Herz gut nach dem beschriebenen Typus.

Die Kurve hat dasselbe Aussehen wie nach endokardialer Applikation, also ohne Plateaubildung.

Es dauert ziemlich lange, gewöhnlich 10—20 Minuten nach dem Vertauschen der kalifreien mit der kalihaltigen Flüssigkeit außerhalb des Herzens, bevor die Wirkung sich deutlich zeigt, während sie bei endokardialer Applikation sofort eintritt. Es verstreicht auch eine gewisse Zeit, ehe die Wirkung wieder zurückgeht, wenn man die Kaliflüssigkeit aufs neue mit 0,7 Proz. NaCl-Lösung ersetzt.

Auch für Kalium zeigt sich mithin ein deutlicher Unterschied in den Ergebnissen der zwei Applikationsweisen. Bei beiden wird, wenn sich überhaupt eine Wirkung nachweisen läßt, die Pulsfrequenz herabgesetzt. Bei der endokardialen Applikation erhält sich aber die pro Minute ausgetriebene Flüssigkeitsmenge beinahe unverändert, während sie bei der exokardialen bedeutend ansteigt, so daß die Vermehrung des Pulsvolums bei der letzteren bedeutend größer als bei jener ausfällt, und das Bild dem einer Digitaliswirkung sehr ähnlich sieht. Endlich tritt die Wirkung endokardial augenblicklich, exokardial sehr langsam ein, und auch bei Konzentrationen die endokardial sofortigen Stillstand des Herzens hervorrufen.

Als das letzte Glied meiner Untersuchungen am Froschherzen habe ich mit der abgeschnürten Herzspitze, welche durch Öffnungsinduktionsschläge (ca. 30—40 in der Minute) zur Kontraktion gebracht wurde, experimentiert. Früher haben Ringer und Sainsbury (40) samt Karewski (25) dieses Objekt verwendet. Die Erstgenannten wiesen als Kaliwirkung nach (S. 357), daß die „Periode der herabgesetzten Excitabilität" verlängert wurde. Der Letzte fand, daß die Herzspitze bei Einlauf von großen Dosen Kalium plötzlich stillsteht.*)

Meine Versuche beabsichtigten die Wirkung wirksamer, aber nicht tötender, Dosen festzustellen. Es ergab sich, daß das Herz, wenn mit einer Blutverdünnung, 0,08 Proz. KCl im verdünnten Serum enthaltend, perfundiert, sich immer langsamer als vorher kontrahierte, während schwächere Lösungen (bis 0,06 Proz.) keine Wirkung hatten. Bei 0,08 Proz. KCl reagierte das Herz oft zur An-

*) Göthlin (17) hat diejenige Wirkung auf die abgeschnürte Froschherzspitze, welche durch die Verwendung einer völlig kalifreien Perfusionsflüssigkeit hervorgerufen wird, untersucht, und sah, daß die Pulsperiode verlängert und die Exkursionsweite geringer wird (S 23).

Digitized by Google

fang nur auf jeden zweiten, später auf jeden vierten Reiz. Die Herabsetzung der Frequenz konnte durch Steigerung der Reizstärke nicht geändert werden. Das Pulsvolum scheint unverändert zu bleiben, doch sind die Zahlen wegen der geringen Kapazität der Herzspitze so klein, daß selbst ziemlich große relative Veränderungen keinen rechten Ausschlag geben werden.

Als Beispiel möge folgender Versuch dienen.

Versuch IV. Abgeschnürte Temporariaherzspitze.
Belastung 2.5 cm. Überlastung 5 cm. Nährflüssigkeit die gewöhnliche Blutverdünnung.
25./9. 1903.

Zeit	Reizfrequenz pro Min.	Kontraktionen pro Min.	Ausgetriebene Menge pro Min. in Ccm	Bemerkungen
0—1	30	30	0.9	Rollenabstand 8
7—8	30	30	0.9	
16—17	30	30	0.9	
18^{30}				Durchleitung von Nährflüssigkeit mit 0.08 % KCl beginnt.
20—21	29	29	0.9	
25—26	30	15	0.4	
31—32	30	8	0.2	
34^{30}				Rollenabstand 5
35—36	29	8	0.2	
37				Durchspülung des Herzens m. normal. Nährflüssigkeit
40—41	30	30	1.0	Rollenabstand 8
44—45	29	29	1.0	
52—53	30	30	1.0	

Exokardiale Applikation einer 0,9 Proz. KCl-Lösung bringt Stillstand der Herzspitze hervor; bei Lösungen von 0,6 Proz. abwärts erhält sich merkwürdig genug die Frequenz unverändert, während das Pulsvolum sich vermindert.

Auf welche Elemente des Herzens wirkt jetzt nach den erwähnten Versuchsreihen das KCl?

Aus den Versuchen mit endokardialer Applikation des KCls auf die Herzspitze sahen wir, daß die niedrigste KCl-Konzentration im Serum, welche eine Herabsetzung der Frequenz hervorbringt, etwa 0,08 Proz. beträgt. Da während der Herabsetzung die Muskelfiber von den Reizen mit unveränderter Häufigkeit erreicht werden,

Digitized by Google

und da ferner eine Verstärkung der Reize keine Wirkung auf die Herabsetzung zeigt, muß die Refraktärzeit des Herzmuskels verlängert worden sein; dies ist übrigens längst in anderer Weise von Ringer und Sainsbury (40) erwiesen.

Da das isolierte, ganglienhaltige Herz bei dem gleichen Minimalgehalt der Perfusionsflüssigkeit an KCl mit Erniedrigung der Frequenz reagiert, dürfte es auch für dieses hinlänglich sein, eine Wirkung auf den Herzmuskel allein anzunehmen. Für eine Verlängerung der Refraktärzeit spricht auch hier folgendes. Oft sehen wir während der Kaliwirkung, daß die Atrien sich mit normaler Frequenz kontrahieren (d. h. die Frequenz der Reize im Engelmannschen Sinne unverändert), während die Frequenz des Ventrikels mehr oder minder herabgesetzt ist, oft um etwa die Hälfte. Auch möchte ich bei dieser Gelegenheit an den an S. 233 erwähnten Übergang von normaler zur Kalikurve erinnern, während welcher man auf dem Diastoleteil der Kurve eine kleine Welle beobachtet, einer abortiven Kontraktion entsprechend. Aber auch in denjenigen Fällen, wo die von den Atrien ausgehenden Reize in Häufigkeit herabgesetzt sind, indem das Herz als ein Ganzes langsam, aber mit gleicher Frequenz von Ventrikel und Atrien pulsiert, kann man sich mit der Annahme einer Muskelwirkung begnügen, falls man mit Engelmann die Reize als in der Muskelsubstanz selbst entstehend betrachtet.

Für eine direkte Wirkung des KCls auf die Herzmuskulatur, welche wohl auch von der Mehrzahl der Autoren angenommen wird, spricht endlich die Beobachtung von Pickering (37 p. 430), daß kleine Mengen KCl auf das 60—75 Stunden alte, weder Nerven noch Ganglien enthaltende Herz des Küchleinsfoetus appliziert, die Frequenz des Herzens herabsetzen, während größere Mengen Stillstand hervorbringen.

Obige Erscheinungen lassen sich zwanglos durch eine direkte Wirkung des KCls auf die Muskulatur des Herzens erklären. Ob sich gleichzeitig eine Wirkung auf die Ganglien findet, möge dahinstehen; doch scheint die Verschiedenheit in der Wirkung des KCls, je nachdem es endo- oder exokardial appliziert wird, der Annahme einer ausschließlichen Muskelwirkung große Schwierigkeitnn darzubieten.

II. Kaninchenversuche.

Die Untersuchungen sind sowohl am lebenden Tiere als am isolierten Herzen ausgeführt worden.

Digitized by Google

In den Versuchen am lebenden Tiere habe ich mit einzelnen Ausnahmen, in denen kein Anaestheticum verwendet wurde, die Tiere mit Äthylurethan betäubt. Dadurch wurde das Entstehen von Blutdruckschwankungen, die dem Anaestheticum beizumessen wären, verhindert, während solche Schwankungen in Versuchen, in welchen Äther oder Chloroform in der gewöhnlichen ungenauen Weise zur Verwendung kommen, fast unvermeidlich sind (siehe z. B. Rosenberg (41 S. 24—25). Ferner habe ich in der unten beschriebenen Weise während des Aufschreibens der Kurven jede Berührung der Tiere vermieden, da sonst die Reflexirritabilität des Gefäßnervensystems sehr leicht die Kurven modifiziert. Endlich ist für eine durchaus gleichförmige Infusion (gewöhnlich in der V. jugularis ext.) der KCl-Lösung in folgender Weise gesorgt worden. Mittels verschiedener Überführungen wurde ein Quecksilber enthaltendes Glasrohr von einem kleinen elektrischen Motor gehoben; das Glasrohr war durch einen starken Kautschukschlauch mit dem unteren Ende einer Bürette gleichen Diameters verbunden, so daß der Inhalt der letzteren allmählich aus der Bürette in die Venenkanüle getrieben wurde. Die Infusion bekam durch diese Anordnung eine so große Gleichförmigkeit, daß die pro Minute infundierten Mengen (gewöhnlich $^1/_2$—$^1/_3$ ccm) während des Versuchs nur um $^1/_{100}$ bis $^2/_{100}$ ccm differierten. Der Operationstisch war in der Regel erhitzt, so daß die Temperatur der Tiere sich auf 38—39° erhielt. Als Infusionsflüssigkeit kam eine hyperisotonische (2,64—8,5 Proz.) KCl-Lösung zur Verwendung.

Als Beispiel der Wirkung möge Versuch G_3 (S. 240) dienen.

Die Kaliwirkung fällt in diesem Versuche in zwei Stadien.

Im ersten Stadium geht die Pulsfrequenz in 78 Minuten stetig aber ganz langsam von 125 bis auf 93 (alle Pulswerte sind für eine halbe Minute angegeben) herab. Das Aussehen der Pulselevationen ist normal. Der Blutdruck steigt zuerst ein wenig von 85 mm vor dem Beginne der Infusion bis auf 90 mm 25—30 Minuten nach demselben; sodann sinkt er langsam und beträgt 78 Minuten nach dem Beginne der Infusion 72 mm. Am Schlusse des ersten Stadiums wird der Puls noch langsamer (ca. 70), und es treten einzelne plötzliche, momentane Senkungen der Pulskurve auf, so daß die sonst normalen oder unbedeutend vergrößerten Pulselevationen von diesen Senkungen in Gruppen geteilt werden, wodurch das Bild einer Bi- oder Polygeminie entsteht. Der Blutdruck ist auch etwas niedriger, etwa 65 mm.

Das zweite praeterminale Stadium tritt ca. 84 Minuten

Digitized by Google

Versuch G 3. Infusion einer 5.2% KCl-Lösung in der Vena jugul. ext. eines 2150 g schweren Kaninchens mit 0.28 Ccm pro Min. 20./7. 1903.

Zeit	Centigramm KCl pro kg und Min. infundiert.	Pulsfrequenz pro ½ Min.	Blutdruck in mm	Bemerkungen
$0-0^{30}$		126	83	
$5-5^{30}$		125	86	
$11-11^{30}$	0.68	120	85	10^{00} Infusion beginnt.
$15^{30}-16$	„	122	85	
$21-21^{30}$	„	120	86	
$35-35^{30}$	„	111	90	
$40-40^{30}$	„	114	88	
$48-48^{30}$	„	111	83	
$53-53^{30}$	„	110	84	
$58-58^{30}$	„	104	84	
$64-64^{30}$	„	101	83	
$69-69^{30}$	„	103	78	
$72-72^{30}$	„	100	77	
$76-76^{30}$	„	102	75	
$81-81^{30}$	„	99	75	
$88-88^{30}$	„	93	72	
$89^{30}-90$	„	74	65	Einzelne plötzliche tiefe vorübergehende Senkungen der Blutdruckskurve.
-90^{30}	„	66	69	
-91	„	66	63	
-91^{30}	„	75		
-92	„	65	66	
-92^{30}	„	70		Hier kurze Perioden mit größerer Pulsfrequenz.
-93	„	78		
-93^{30}	„	66		
-94	„	64	64	Regelm. hohe Elevat. 2. Stadium
$96-96^{30}$	0.3	60	67	do. 96^{00} langsamere Infusion
$100-100^{30}$	„	55	61	„
$103-103^{30}$	„	53	61	„
$106-106^{30}$	„	45	60	„
$108-108^{30}$	„	30		„
$110-110^{30}$	„	27	53	„
$112-112^{30}$		34	27	112^{00} Infusion hört auf. 112^{50} künstl. Respiration. Tod. Tp. nach Schluß d. Versuchs 38.4°.

nach dem Anfang der Infusion ein. Die Pulsfrequenz wird noch niedriger, 60, 50 und weniger pro ½ Minute. Der Blutdruck ungefähr wie am Schlusse des ersten Stadiums, sinkt erst unmittelbar vor dem Tode bedeutend. Sehr charakteristisch für das Aussehen der Kurve im zweiten Stadium ist die bedeutende Vergrößerung der Pulselevationen, welche bis auf das Fünffache des normalen wachsen.

Als Illustration möge die diesem Versuche entnommenen Kurven Fig. 7 a—c dienen.

Digitized by Google

In der angegebenen Weise sind im ganzen 19 Infusionsversuche gemacht worden (Versuchsreihe G); die pro Minute und Kilo Tier infundierte KCl-Menge schwankte zwischen 0,58 und 3,57 ctg. Man kann die Ergebnisse der Versuche folgenderweise zusammenfassen.

Durch Infusion hyperisotonischer KCl-Lösungen an betäubten oder nicht betäubten Kaninchen mit weniger als 3 ctg KCl pro Kilo und Minute läßt sich in der Regel zwei Stadien in der Wirkung nachweisen.

1. Ein erstes, das längste, in welchem der Pulsfrequenz sich konstant erhält oder langsam herabgeht; nur selten eine kleine Steigerung. Der Blutdruck zeigt zuerst eine geringe Erhöhung oder bleibt unverändert, um später abzunehmen; doch kann er auch vom Anfang an gleichförmig sinken, im ganzen aber nicht viel. Der scheinbare Mangel an Eindeutigkeit der Ergebnisse wird erklärlich, wenn man bedenkt, daß diese Versuche am lebenden Tiere, dessen nervöse Apparate in verschiedener Weise das Bild hat modifizieren können, ausgeführt sind; es ist dies dieselbe Annahme, die Bock (8) nach Wagner zur Erklärung der Widersprüche in der Koffeinwirkung auf das lebende Tier herangezogen hat. — Am Schlusse des ersten Stadiums, welches wohl von allen Untersuchern beobachtet worden ist, findet sich oft ein kurzdauernder Übergang mit Bi- oder Polygeminie zum

Fig. 7a. Blutdruckskurve 1 Minute nach dem Beginn der Infusion.

Fig. 7b. Blutdruckskurve 80 Minuten nach dem Beginn der Infusion. Übergang zum zweiten Stadium.

Fig. 7c. Blutdruckskurve 96 Minuten nach dem Beginn der Infusion. Zweites Stadium.

Die den drei Kurvenabschnitten gemeinsame Abszisse liegt 25 mm oberhalb der Nullinie.

Digitized by Google

2. zweiten, präterminalen Stadium, dem für die Kaliwirkung am meisten eigentümlichen. Es ist durch die langsamen (zwischen 30—60 pro 1/2 Minute), aber hohen (oft bis aufs 10fache des Normalen vergrößerten) Pulselevationen bei einem Blutdruck von 50—70 mm charakterisiert. Wenn die pro Kilo und Minute infundierte KCl-Menge zu niedrig ist, so kommt das zweite Stadium nicht zum Vorschein; so im Versuch G_1 noch nicht nach 124 Minuten Infusion von 0,58 ctg KCl pro Kilo und Minute. Falls aber das zweite Stadium bei etwas größeren Dosen eingetreten ist (Minimalwert im Versuch G_2 0,63 ctg KCl pro Kilo und Minute) und man die Infusion mit gleicher KCl-Menge fortsetzt, so endet das Stadium nach wenigen Minuten mit dem Tode, indem der Blutdruck langsam hinuntergeht. Hört man dagegen mit der Infusion auf, so verschwindet das Bild des zweiten Stadiums fast augenblicklich, indem Pulsfrequenz und Blutdruck in einigen Sekunden bis circa 1 Minute auf die normale Höhe heransteigen. Diese spontane Rückkehr des ersten Stadiums einige Sekunden nach dem Aufhören der Infusion kann sogar, nachdem Sistieren des Pulses und der Respiration eingetreten ist, beobachtet werden, falls nur dieser Zustand nicht zu lange gedauert hat. Siehe zum Beispiel folgenden Abschnitt des Versuchs G_8. (Infusion von 0,84 ctg KCl pro Kilo und Minute.)

1'—1'30" nach d. Beginn d. Infusion Puls 148. Blutdr. 92 mm.
35'30"—36' „ „ „ „ „ „ 114. „ 70 „
36'26" Plötzliches Sistieren der Pulsbewegungen u. d. Resp., Fall der Blutdruckskurve bis auf 18 mm.
36'30" Die ersten schwachen Puls- und Resp.-Bewegungen.
36'45"—37'15" Puls 120, Blutdruck 72 mm.

Hier ist also, wie in Boehms (9) und später Gottliebs (18) Versuchen ein jähes Herabfallen der Blutdruckkurve ohne das charakteristische zweite Stadium bewirkt, und dennoch tritt, ohne daß künstliche Respiration oder sonstige Manipulationen am Tiere vorgenommen wären, ein spontanes Wiederansteigen der Blutdruckkurve ein. Daß Boehm und Gottlieb weder eine solche „spontane Wiederbelebung" des Herzens, noch die Erscheinungen des zweiten Stadiums gesehen haben, kann nicht verwundern. Denn Boehm hat (S. 71) absichtlich überletale Dosen rasch injiziert, und Gottliebs Verfahren mit allmählicher und alle Minuten wiederholter langsamer intravenöser Injektion (S. 292) hat sich

Digitized by Google

hierzu nicht vorsichtig genug gestaltet. Auch ich habe in denjenigen Versuchen, in welchen große Mengen (> 3,12 ctg) KCl pro Kilo und Minute infundiert wurden, ausschließlich ein jähes Herabfallen der Blutdruckskurve ohne vorhergehendes zweites Stadium beobachtet. Gewöhnlich sinkt dann die Blutdruckskurve nicht bis auf die Nulllinie herab, sondern gibt einen fortdauernden Druck von 15—20 mm an. In den Versuchen mit geringeren KCl.-Mengen tritt dagegen als Regel das charakteristische zweite Stadium auf (der oben besprochene Versuch G_8 bildet also in dieser Hinsicht eine Ausnahme). Dieses Stadium ist auch, so viel man aus den Beschreibungen ersehen kann, von mehreren Verfassern beobachtet worden (Bunge (12), Aubert und Dehn (4), Rosenberg (41), Braun (11, Fig. 1) usw.; die Bedeutung desselben als selbständiger und überaus charakteristischer Abschnitt der Kaliwirkung scheint mir indessen nicht genügend betont worden zu sein. Und daß es eine charakteristische Phase der Kaliwirkung darstellt, geht meiner Meinung nach unwidersprechlich daraus hervor, daß es in der großen Mehrzahl der Fälle mit einigermaßen langsamer Infusion eintritt, und besonders daraus, daß man es halbe Stunden dauern machen kann, wenn man nach dem Erscheinen der langsamen hohen Elevationen die Infusion auf einen geeigneten niedrigen Wert herabsetzt (siehe z. B. den oben angeführten Versuch G_3, in welchem es ca. 20 Minuten dauert).

Das rapide Wiedererscheinen der normalen Pulskurve (des ersten Stadiums) nach dem Aufhören der Kalizufuhr deutet an, daß diejenige KCl-Konzentration des Plasmas, welche das bedrohliche zweite Stadium oder sogar das Sistieren der Pulsbewegungen hervorruft, nur um ein weniges herabgesetzt zu werden braucht, damit das Herz wieder sein normales Arbeiten beginnt. (Wie groß die betreffende Konzentration sein mag, soll im Schlußabschnitt diskutiert werden.) Ähnlich verhält sich, wie wir S. 229 und 230 gesehen haben, das Froschherz.

Befindet das Kaninchenherz sich wieder im ersten Stadium der Kaliwirkung, so vermag eine erneuerte Infusion das zweite Stadium wieder hervorzurufen. Während aber Kaninchen, die der Nieren durch Nefrektomie beraubt sind (Versuchsreihe H), sonst von einer gewissen Minimalgröße der KCl-Infusion — ca. 0,8 ctg KCl pro Kilo und Minute — an inbetreffs der Puls- und Blutdruckschwankungen den normalen Tieren ganz analog sich verhalten, stellt sich hier ein deutlicher Unterschied heraus. Die nefrektomierten Kaninchen ertragen, selbst nach einer längeren Pause von z. B. 20 Minuten

Digitized by Google

in der Infusion nur einige wenige (2, in einem Falle 5) Centigramm KCl pro Kilo, ehe daß das zweite Stadium wieder erscheint. Die normalen Kaninchen dagegen ertrugen nach einer um das 5—7fache kürzeren Pause bis an die 5fache Menge KCl pro Kilo, ob es gleich mit nahezu der doppelten Hastigkeit infundiert wurde. Das erwähnte Verhalten der nefrektomierten Tiere legt auch dar, wie gering die Differenz zwischen der wirksamen KCl-Konzentration im Plasma (d. h. derjenigen, die das zweite Stadium hervorbringt) und der mit dem Bestehen des ersten Stadiums vereinbaren, fast unwirksamen ist.

Ein weiteres interessantes Phänomen ist in einem Teil der Versuche beobachtet worden, daß nämlich die Pulsfrequenz, nachdem die Kalizufuhr im zweiten Stadium unterbrochen worden war, einen bedeutend höheren Wert als vor der Infusion erreichte; ähnliches hat Boehm (9) in einem seiner Versuche (Versuch 4, S. 90) gesehen. Die betreffenden Zahlen waren so im Versuch G_{11} 149 und 200, im Versuch H_2 118 und 154, im Versuch H_4 92 und 123. Diese mitunter (bei weitem nicht immer) eintretende Acceleration der Herzbewegungen nach dem Aufhören der Kaliinfusion erklärt vielleicht, warum verschiedene Autoren die Pulsverlangsamung einer Irritation des Vagus zuschreiben (Traube (45), Rosenberg (41). Sie haben an eine Vagusreizung geglaubt, weil sie in Kaliinjektionsversuchen nach Vagusdurchschneidung eine Steigerung der Pulsfrequenz gesehen haben. Da sie aber diskontinuierliche Injektion verwendet haben, ist es wahrscheinlich, daß die Vagusdurchschneidung mit einer Pause in der Kalizufuhr zusammenfiel, und dadurch ist die Möglichkeit einer Mißdeutung der etwa eintretenden Acceleration gegeben. Jedenfalls muß ich mich denjenigen Verfassern anschließen, die eine Vagusirritation als Ursache der Verlangsamung des Kalipulses nicht annehmen können, denn wie diese habe auch ich niemals gesehen, daß vorhergehende Vagusdurchschneidung oder Atropininjektion das gewöhnliche Bild der Kaliwirkung veränderte.

In der nebenstehenden Tabelle ist nach dem Versuchsprotokolle eine Übersicht über die besprochenen Versuche der Reihen G und H (Infusion hyperisotonischer KCl-Lösungen an normalen (G) und nefrektomierten (H) Kaninchen) gegeben worden. Durch Moment a ist der Moment des Erscheinens des zweiten Stadiums, durch Moment b derjenige des Sistierens der Pulsbewegungen bezeichnet.

Im Schlußabschnitte sollen die Ergebnisse der Versuche weiter diskutiert werden.

Digitized by Google

Versuch Nr.	Gewicht des Kaninchens in Grammen	Centigr. KCl infundiert pro Kilo u. Min.	Nach ? Minuten Infusion erscheint der Moment		Gesamtmenge des pro Kilo infundierten KCls in Centigrammen im Moment		Berechnete prozentische KCl-konzentration d. Plasmas im Moment	
			a	b	a	b	a	b
G 19	2620	3.57		0.9		3.2		0.11
„ 18	3140	3.23		1.3		4.2		0.14
„ 17	3310	3.12	2.7	3.7	8.4	11.5	0.28	0.38
„ 16	2840	2.98	2.5	4.5	7.5	13.4	0.25	0.45
„ 15	3890	2.66	4.5	6	12	16	0.40	0.53
„ 14	1620	2.31		9.3		21.5		0.72
„ 13	2350	1.65		14		23.1		0.77
*„ 12	2150	1.53	14	(17)	21.4	(21.4)	0.71	(0.71)
**„ 11	2000	1.3	>20.2		>26.3		>0.88	
„ 10	2100	1.1	24.5	33.5	27	36.9	0.9	1.23
„ 9	2875	0.87		27		23.5		0.78
„ 8	3000	0.84		36.5		30.7		1.02
**„ 7	2880	0.75	>55.7		>41.8		>1.39	
**„ 6	2600	0.71	>51.3		>36.4		>1.21	
„ 5	2150	0.68	84		57.1		1.9	
„ 4	2620	0.67	87		58.3		1.94	
†„ 3	2780	0.65	72.5	(75.5)	47.1	<49.1	1.57	<1.63
„ 2	3280	0.63	98		61.7		2.06	
**„ 1	2150	0.58	>124		>71.9		>2.4	
H 5	2350	0.87		30.5		26.5		0.88
„ 4	2630	0.84		33.9		28.5		0.95
„ 3	2160	0.78		32		25		0.83
„ 2	2740	0.7	35		24.5		0.82	
„ 1	3060	0.54	58.5		31.6		1.05	

* Die letzten 3 Minuten vor Moment b keine Infusion.

** Die Infusion hört vor dem Eintreten des Moments a auf.

† Langsamere Infusion während der letzten 1½ Minute vor dem Eintreten des Moments b.

Da Mayor (35 S. 430) durch seine Versuche mit intraarteriellen Injektionen zu der Anschauung, daß die Hyperisotonie der Injektionsflüssigkeit an sich Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsfrequenz herbeiführen können, geführt worden ist, so habe ich auch mit isotonischen KCl + NaCl enthaltenden Lösungen (5) Infusionsversuche angestellt. Da hier im Laufe des Versuchs mitunter große Flüssigkeitsmengen infundiert werden, so wurde auf geeignete Weise dafür gesorgt, daß die Flüssigkeit in der Venenkanüle eine konstante Temperatur von ca. 39° hatte. Die Ergebnisse der Versuche decken sich vollständig mit denjenigen, die durch Infusion hyperisotonischer KCl-Lösungen

Digitized by Google

erhalten wurden, so daß ich deren nähere Besprechung unterlassen kann.

Um jetzt zu den Versuchen an isolierten Kaninchenherzen überzugehen, habe ich diese teils nach Langendorffs (30), teils nach Bocks (7) Methode ausgeführt. Die erste ermöglicht es, eine Vorstellung von der Größe der wirksamen Kalikonzentration zu erhalten. Bocks Methode hat dagegen den Vorzug, daß das Her unter weit natürlicheren Verhältnissen arbeitet, und daß man unter gewissen Umständen Auskunft über etwaige Veränderungen des Pulsvolums während der Giftwirkung erhalten kann.

Früher sind Untersuchungen, die Wirkung der Kalisalze auf das Langendorffsche Präparat betreffend, von Langendorff (30 S. 313), Groß (19 S. 278) und Braun (11) publiziert. Diese Verfasser haben Sistieren oder Verlangsamung der Kontraktionen beobachtet, aber die von ihnen (wenigstens von den zwei erstgenannten) gebrauchte Zuführungsweise der Kalisalze (diskontinuierliche Injektion in der Herzkanüle) erschwert die Beobachtung feinerer Abstufungen in der Wirkung und erlaubt keine Bestimmung der wirksamen Konzentration.

In meinen Versuchen ad mod. Langendorff war die Perfusionsflüssigkeit die von Locke (33) angegebene, indem ich, da meine Versuche am isolierten Froschherzen die gleichen Resultate ergaben, sei es, daß KCl zur verdünnten Blutmischung oder zur Lockeschen Flüssigkeit hinzugefügt wurde, ohne Fehler von der Anwendung von Blut zur Perfusion abstehen zu können vermeinte. Die Perfusionsflüssigkeit wurde vor dem Versuche mit Sauerstoff bei einer Temperatur von 35° gesättigt und lief von einer Mariotteschen Flasche unter dem Druck von 1 m (Wasser) durch einen Vorwärmer in Aorta herunter. Hier war ihre Temperatur 33—34°. Locke empfiehlt eine niedrigere Temperatur der Perfusionsflüssigkeit, aber es stellte sich heraus, daß die Erfüllung dieser Vorschrift nicht nötig war.

Wie viele andere Untersucher, hatte auch ich am Anfang den Verdruß, daß die Herzen unregelmäßig oder nur kurze Zeit arbeiteten. Die von Kuliabko (28) empfohlene Durchspülung des Herzens half mir nicht über den Übelstand hinaus; die anderwärts beim Herzflimmern angewendete Injektion von Kalisalzen (Hering 23 S. 2—3) war in meinen Versuchen natürlich a priori ausgeschlossen. Dagegen habe ich nur sehr selten ein schlechtes Arbeiten des Herzens gesehen, wenn ich vor der Präparation eine geringe Menge Blutegelinfus (für ein Kaninchen von 2—3 Kilo reicht das Infus eines

Digitized by Google

Blutegels völlig aus) in die V. saphena ext. des Versuchstieres injiziert hatte.

Nachdem das Herz einige Zeit hindurch mit normaler Lockescher Flüssigkeit gearbeitet hatte, wurde von einer anderen Mariotteschen Flasche in gleicher Höhe eine Perfusionsflüssigkeit, in welcher die KCl-Menge auf Kosten des NaCls vermehrt war, so daß die Isotonie ungestört blieb, durch die Coronararterien geleitet. Das Herz schrieb seine Bewegungen durch Zug an einem Schreibhebel auf.

Bei der Analyse der Kurven habe ich nur die Schwankungen der Pulsfrequenz berücksichtigt. Freilich treten auch Veränderungen in der Form der Kurven ein, und besonders werden die Amplituden geringer, aber ich glaube, daß wertvolle Schlüsse sich daraus schwerlich ziehen lassen werden.

Die 6 gelungenen Versuche zeigen, daß ein Totalgehalt der Perfusionsflüssigkeit bis zu 0,08 Proz. KCl keinen Einfluß auf die Pulsfrequenz hatte, und insbesondere keine Steigerung derselben hervorbrachte. Auch in diesen Langendorffschen Versuchen war indessen eine geringe Erhöhung der unwirksamen Konzentration, nämlich bis auf 0,085 Proz. KCl, imstande die Frequenz stark (um 33 Proz.) herabzusetzen. Bei 0,1 Proz. wurde die Herabsetzung auf 50 Proz. der ursprünglichen Frequenz vermehrt. Ein Gehalt von 0,14 Proz. KCl verhindert mit Sicherheit die weitere Aktion des Herzens (siehe den unten als Beispiel angeführten Versuch). Doch tötet er nicht das Herz, wenn nur die Perfusion nicht zu lange dauert, wie denn auch Braun (11 S. 488) angibt, daß es nicht möglich ist, ein ad mod. Langendorff arbeitendes Herz durch Kalizufuhr zu töten, wenn nur die Giftlösung bald wieder aus dem Herzen entfernt wird. In meinen Versuchen trat sowohl nach 0,14 Proz. als nach schwächeren, aber noch wirksamen KCl-Konzentrationen ein gutes Arbeiten des Herzens wieder ein, wenn die normale Lockesche Flüssigkeit aufs neue transfundiert wurde.

Als Beispiel möge folgender Versuch (S. 248) dienen.

In den Versuchen am Bockschen Präparat ist das KCl mittels Spritze in das zirkulierende Blut injiziert worden. Dies ist, wenn man mit so kräftig wirkenden Stoffen als KCl arbeitet, nicht ohne Übelstände. Durch sehr langsame Injektion kann man wohl dem Herzen einen Schok beizubringen entgehen. Wie behutsam man indessen sein muß, erscheint aus der Fig. 2 der Arbeit von Braun, der bis jetzt allein Versuche an diesem Präparate veröffentlicht hat; hier ist die Injektion so schnell ausgeführt, daß das Herz

Digitized by Google

Versuch V. Kaninchenherz, ad mod. Langendorff isoliert. Lockesche Perfusionsflüssigkeit. Gewicht des Kan. 1810 gr. 24./5. 1902.

Zeit	Herzkontraktionen pro ½ Min.	Bemerkungen
1^{30}—2	77	Grosse Amplituden
4^{30}—5	79	
7^{30}—8	80	
10^{30}—11	76	
14^{30}—15	76	14^{50}. Die Durchleitung Lockescher Lösung, O. 1% KCl enthaltend, beginnt.
—15^{30}	75	
—16	75	Kleinere Amplituden.
—16^{30}	73	
19—19^{30}	71	
25^{30}—26	69	
29—29^{30}	43	
31^{30}—32	42	
—32^{30}	43	32^{30}. Normale Lockesche Lösung durchgeleitet.
35—35^{30}	64	
—36	66	Grosse Amplituden.
42^{30}—43	61	
—43^{30}	61	
52—52^{30}	61	
—53	61	
—53^{30}	62	53^{10}. Durchleitung Lockescher Lösung, O. 14% KCl enthaltend, beginnt.
—54	61	
—54^{30}	62	
—55	61	55^{05}. Plötslicher Stillstand des Herzens Diastolnle. 56^{30}. Durchleitung normaler Lockescher Lösung beginnt.
57^{30}—58	48	Grosse Amplituden.
60^{30}—61	65	
66—66^{30}	65	
78—78^{30}	64	78^{20}. Durchleitung Lockescher Lösung, O. 1% KCl enthaltend, beginnt.
90—90^{30}	33	90^{42}. Durchleitung normaler Lockescher Lösung beginnt.
—91	33	
—91^{30}	32	
92^{30}—93	32	
—93^{30}	67	

beinahe getötet worden ist. Andererseits wird man leicht verstehen können, daß bestimmte Wirkungen auf das Herz, die nur durch das betreffende Farmakon in einer gewissen, eng begrenzten Konzentration hervorgerufen werden, schwierig nachzuweisen werden können. Injiziert man nämlich ein wenig zu wenig, so erscheint keine Wirkung, injiziert man ein wenig zu viel, so stirbt vielleicht das Herz. Noch schwieriger wird es, die rechte Konzentration zu treffen, falls das betreffende Farmakon während des Versuchs aus dem zirkulierenden Plasma teilweise verschwindet, was bei den KCl-Injektionen zu geschehen scheint (siehe den Schlußabschnitt). Dies ist wahrschein-

Digitized by Google

lich die Ursache, warum es mir nur in 2 von 9 Versuchen ein Stadium der Kaliwirkung, welches dem oben als zweiten beschriebenen entsprach, nachzuweisen gelang.

Was die Verwertung der Kurven betrifft, muß ich darauf aufmerksam machen, daß sich oft ein ganz allmähliches, gleichförmiges Sinken des Blutdrucks — seltener der Pulsfrequenz — zeigt, ohne daß es durch irgendwelche Eingriffe hervorgerufen zu sein scheint. Dieses Sinken vermindert doch, eben seiner Gleichförmigkeit wegen, nicht die Verwertbarkeit der Kurven, indem stärkere Schwankungen sich leicht beobachten lassen.

Die Pulsfrequenz wird in der Regel von den ersten 10 Milligr. KCl sehr wenig beeinflußt, mitunter beinahe gar nicht vor dem Eintreten des Todes; doch sieht man bei behutsamer Injektion immer gegen das Ende des Versuchs eine Herabsetzung der Frequenz, welche in einigen Versuchen auch vom Anfang an nach jeder Injektion eintritt. Niemals wird Steigerung der Frequenz beobachtet.

Der Blutdruck geht, wenn er überhaupt von der Injektion beeinflußt wird, immer herunter; niemals Erhöhung des Drucks. Die ersten Injektionen kleiner Mengen wirken in der Regel verhältnismäßig wenig auf den Druck ein, am Ende des Versuchs dagegen bringt eine ganz minimale Gabe (z. B. 2 Milligr.) ein jähes, letales Herabfallen hervor.

Aus dem Verhalten der Pulsfrequenz und des Blutdrucks folgt, daß das Pulsvolum während der KCl-Wirkung (im ersten Stadium) sich vermindert.

Das zweite Stadium der Kaliwirkung habe ich, wie früher erwähnt, nur in zwei Versuchen beobachtet. In dem einen nahm die Frequenz mit etwa 50 Proz., der Blutdruck gleichzeitig mit etwa 10 Proz. ab, so daß mit größter Wahrscheinlichkeit in diesem Versuche eine sogar bedeutende Steigerung des Pulsvolumens während des zweiten Stadiums hervorgerufen worden ist. Nachdem das zweite Stadium aufgehört hatte, war die Pulsfrequenz größer als am Anfang des Versuches; doch war die Steigerung geringer als die unter gleichen Bedingungen am lebenden Tiere mitunter beobachtete. Der Blutdruck stieg auch nach dem Aufhören des zweiten Stadiums vorübergehend bis über den Anfangswert. Ich vermute, daß es eine solche vorübergehende Wirkung ist, auf welche Braun (11 S. 491) hindeutet, wenn er sagt, daß die Versuche am Hering-Bockschen Präparat die Annahme einer Erhöhung der Herzleistung als Kaliwirkung zu bestätigen scheinen. Doch läßt sich kaum eine Wirkung,

Digitized by Google

welche nur nach einem so bedrohlichen Eingriff als der Hervorrufung des zweiten präterminalen Stadiums eintritt, als normale Reaktion des Herzens betrachten. Und da meine Versuche am Bockschen Präparat als Wirkung kleiner KCl-Dosen niemals im ersten Stadium eine Erhöhung der Herzleistung gezeigt haben, möchte ich einen Schritt weiter als Braun gehen und nicht nur die die Herzarbeit begünstigende Componente der Kaliwirkung als recht unbedeutend, sondern als nicht existierend bezeichnen.

Als Beispiel der Versuche am Bockschen Präparate diene folgender (S. 251).

Indem wir jetzt die Ergebnisse der Versuche am lebenden Kaninchen mit denjenigen der Versuche am isolierten Kaninchenherzen vergleichen, wollen wir die Wirkung des KCls auf die zwei Faktoren des Kreislaufs, Herz und Gefäßsystem festzustellen versuchen.

Am isolierten Herzen fanden wir, daß die Pulsfrequenz, wenn überhaupt beeinflußt, herabgesetzt wurde. Für die Erklärung der gleichen Erscheinung am lebenden Tiere wird also die Annahme einer direkten Herzwirkung genügen. Die sehr selten am lebenden Tiere im ersten Stadium beobachtete Acceleration des Pulses muß dagegen auf extrakardiale (nervöse) Erregungen bezogen werden, da sie sich nicht am isolierten Herzen hervorrufen läßt.

Die geringe Erhöhung des Blutdrucks, welche oft in den Versuchen am lebenden Tiere im Beginn der Infusion eintritt, muß durch eine Gefäßkontraktion hervorgebracht worden sein, da die gleichzeitig von dem Herzen pro Minute ausgetriebene Blutmenge sich als nicht vermehrt herausgestellt hat. Die Versuche am Bockschen Präparat ergaben nämlich, daß das Pulsvolum im ersten Stadium der Kaliwirkung am oftesten abnimmt, oder seltener bei geringen KCl-Dosen unverändert bleibt; und die Pulsfrequenz ist in den betreffenden Versuchen am lebenden Tiere unverändert oder herabgesetzt gewesen.

Ist die somit erwiesene Gefäßkontraktion zentralen oder peripheren Ursprungs? Köhler (26) scheint das erste zu glauben. Das letzte dürfte doch wahrscheinlicher sein. Rothenberg (42) hat so durch Perfusion der hinteren Extremitäten des Frosches mit isotonischen, KNO_3 enthaltenden Lösungen eine Erniedrigung der pro Minute durchfließenden Menge im Vergleich mit den Perioden, in welchen reine 0,6 proz. NaCl-Lösung perfundiert wurde, nachweisen können. Astolfoni (3 S. 400) hat ebenfalls durch analoge Experimente an Nieren und hinteren Extremitäten von Katzen eine mit der KCl-

Digitized by Google

Versuch VI. Kaninchenherz, ad mod. Bock isoliert.
Gewicht des Kaninchens 3015 gr.
1./12. 1903.

Zeit	Injiziertes KCl in Milligrammen.	Pulsfrequenz pro ½ Minute.	Blutdruck in Mm.	Bemerkungen
$0—0^{30}$		74	97	
$5—5^{30}$		74	98	
$7—7^{30}$		72	96	
—8		72	96	
$—8^{30}$	15	72	96	$7^{00}—9^{30}$ 0.75 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—9		72	95	
$—9^{30}$		70	93	
—10		69	91	
$—10^{30}$		67	89	
—11		66	88	
$—11^{30}$	10	66	87	$10^{50}—12^{20}$ 0.5 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—12		65	86	
$—12^{30}$		64	85	
—13		61	80	
$—13^{30}$		59	78	
—14		60	77	
$—14^{30}$		58	76	
—15	5	58	75	$14^{26}—14^{54}$ 0.25 Ccm einer 2% KCl-Lösung
$—15^{30}$		57	71	
—16		57	68	
$—16^{30}$		56	67	
—17	2.5	55	67	$16^{30}—16^{52}$ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
$—17^{30}$		54	65	
—18	2.5	54	63	$17^{48}—18^{10}$ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
$—18^{30}$		53	61	
—19	2.5	53	59	$18^{50}—19^{10}$ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
$—19^{30}$		52	57	
—20		50	53	
$—20^{30}$	2.5	49	50	$20^{02}—20^{28}$ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung
—21		42	38	
$—21^{30}$		40	29	
—22		37	27	
$—22^{30}$		38	25	
—23	2.5	37	25	$22^{28}—22^{50}$ 0.125 Ccm einer 2% KCl-Lösung 23^{22} Tod des Herzens.

Konzentration sich steigernde Gefäßkontraktion beobachtet. Endlich hat neulich Braun (11 S. 489) mittels intraarterieller, gegen das Herz gerichteter KNO_3-Injektionen am lebenden Tiere eine peripher bedingte Gefäßkontraktion nachgewiesen. Eine solche liegt wahrscheinlich auch der Blutdrucksteigerung in den früher veröffentlichten, nach demselben Prinzipe ausgeführten Versuchen von Rosenberg (41) und Mayor (35) zugrunde. Wenn Braun durch intraarterielle Kaliinjektion immer eine Blutdrucksteigerung bewir-

Digitized by Google

ken konnte, während Mayor dieselbe mitunter völlig vermißte (35 S. 434) (wie auch ich in ein paar Versuchen ad mod. Mayor), liegt dies wohl daran, daß Braun in Carotis, Mayor und ich in A. cruralis injizierten, so daß Braun immer mit seinen Injektionen das Gefäßgebiet der Abdominalorgane erreichte, dies uns dagegen bei zu behutsamer Injektion nicht gelang.

Diese Gefäßkontraktion erhält sich wahrscheinlich während des ganzen Verlaufs der Kaliwirkung, besonders auch im zweiten Stadium, und nachdem die Schreibfeder des Manometers die Pulsbewegungen zu notieren aufgehört hat. Dafür spricht teils der Umstand, daß im letzten Falle die Schreibfeder nicht bis auf die Nulllinie heruntergeht, sondern einen Druck von 15—20 mm anzeigt, teils die Geschwindigkeit, in welcher die Kurve in 3—4 Sprüngen auf seine frühere Höhe hinaufklettert, wenn die geregelte Herzaktion wieder beginnt. Ein gutes Beispiel eines solchen steilen Wiederansteigens gibt schon Boehm (9), S. 74, Fig. 2, wie er denn auch anderswo in seiner Arbeit auf die bestehende Gefäßkontraktion aufmerksam macht. (S. 73.)

Die Gefäßkontraktion mit der im zweiten Stadium eintretenden Vergrößerung des Pulsvolums und Erniedrigung der Frequenz bringt das diesem Stadium charakteristische Bild der hohen, langsamen Pulselevationen bei ziemlich ansehnlichem Blutdruck hervor.

Die Ergebnisse der Froschversuche und diejenigen der Kaninchenversuche müssen als im ganzen gut übereinstimmend bezeichnet werden. In beiden Versuchsreihen ließ sich am isolierten Herzen nachweisen, daß KCl-Konzentrationen der zirkulierenden Flüssigkeit unter 0,08 Proz. ohne Wirkung waren; ein ähnlicher Maximalwert der KCl-konzentration im Plasma ist während des keine ansehnlicheren Abweichungen von der Norm darbietenden ersten Stadiums der Kaliwirkung in den Infusionsversuchen am lebenden Kaninchen anzunehmen (siehe auch den Schlußabschnitt). KCl-Konzentrationen von 0.08 Proz. aufwärts bewirkten am isolierten Froschherzen Herabsetzung der Frequenz und Vergrößerung des Pulsvolums; am Langendorff'schen Präparate rief als Minimum 0.085 Proz. KCl Frequenzerniedrigung hervor. Da das zweite Stadium der Kaliwirkung in den Infusionsversuchen am lebenden Kaninchen durch Herabsetzung der Frequenz und Vergrößerung des Pulsvolums charakterisiert ist, wird die KCl-Konzentration des Plasmas in diesem Stadium wohl annähernd gleicher Größe sein.

Die Wirkungsbreite des Chlorkaliums dagegen ist für das isolierte Froschherz bedeutend größer als für das nach Langendorff

Digitized by Google

isolierte Kaninchenherz (letale KCl-Konzentration bezw. 0,24 und 0,14 Prozent).

III. Das Schicksal des im Organismus eingeführten KCl.

Schon Blake (6 S. 338) fiel es als sonderbar auf, daß die Kalisalze direkt ins Blut eingeführt, schon in kleinen Mengen eine deletäre Wirkung auf das Herz ausüben, während sie per os eingegeben in großen Dosen ertragen werden. Warum entfalten diese Salze nicht immer die gleiche Wirkung?

Bunge machte seiner Zeit auf dieselbe Merkwürdigkeit aufmerksam. Um die Unschädlichkeit der Kalisalze, wenn per os eingegeben, zu zeigen, nahm er große Gaben KNO_3 ein, z. B. auf einmal 11 gram, ohne die geringste Wirkung zu verspüren (12, S. 271). Auch erwähnt er der großen Mengen Kalisalze (40—70 gram), welche täglich von Menschen, deren Diät fast ausschließlich aus Erdäpfeln besteht, genossen werden müssen (12 S. 275).

Es steht also fest, daß große Dosen Kalisalze per os gegeben werden können, ohne daß man bedrohliche Symptome sehe. Eben so sicher ist aber ihre große Giftigkeit bei intravenöser Injektion.

Diese Verschiedenheit in der Wirkung kann nicht darauf beruhen, daß die Resorption der Kalisalze von dem Darmkanale aus langsam von statten geht, da die betreffenden Salze sogar sehr leicht aufgesaugt werden. Der Organismus muß also nach der Resorption die Salze sehr schnell unschädlich zu machen fähig sein. Welche Mittel besitzt er, um dies zu erreichen, und von welchem Mittel macht er zuerst Gebrauch? Davon können meine Infusionsversuche am lebenden Kaninchen einige Winke geben, wie ich im folgenden nachzuweisen versuchen werde.

Der Organismus kann die Wirkung des im Blut eingeführten KCl auf das Herz entgegenarbeiten, indem er die Kalikonzentration im Plasma auf drei Wegen herabsetzt: erstens durch Vermehrung der Plasmamenge, indem Flüssigkeit von den Geweben in die Gefäße hineinwandert; zweitens durch Auswanderung des KCl aus dem Plasma, doch so, daß es im Körper verbleibt; drittens durch Ausscheidung mit dem Harn (und anderen Sekreten).

Unter diesen Möglichkeiten hat man bisher wohl namentlich an die letzte gedacht. Man wußte, daß den Kalisalzen eine ausgesprochene diuretische Wirkung eigen ist, und meinte daher, daß der früher erwähnte Unterschied in der Wirkung dadurch sich erklären ließe, daß sie noch leichter ausgeschieden als vom

Digitized by Google

Darmkanale aus aufgenommen würden. Ob diese dritte Möglichkeit den Weg angibt, auf welchem der Organismus in allen Fällen eine bedrohliche Steigerung der Kalikonzentration im Plasma vorbeugt, muß man mittels einer Reihe von Versuchen mit KCl-Infusionen an Tieren, deren Harnsekretion z. B. durch doppelseitige Nefrektomie aufgehoben worden ist, feststellen können. Der Tod müßte dann bei diesen immer bedeutend schneller eintreten, als bei Tieren, welche einer gleich großen KCl-Infusion unterworfen sind, die aber noch ihre Nieren besitzen und benutzen können.

Rovighi (43) hat gefunden, daß man nefrektomierte Kaninchen mittels subkutaner oder intraperitonäaler Injektion mit viel kleineren KCl-Dosen als normale Tiere töten kann. Dies zeigt doch nur, daß die Nieren überhaupt einen Anteil an dem Unschädlichmachen des KCls haben, und daran herrscht kein Zweifel.

Um die Frage zu entscheiden, habe ich 5 KCl-Infusionsversuche an doppelseitig nefrektomierten Kaninchen angestellt (Versuchsreihe H); übrigens war die Versuchsanordnung die S. 239 beschriebene. Unter diesen Versuchen werde ich vorläufig die zwei (H_4 und H_5) betrachten, in welchen die Pulsbewegungen nach einer ununterbrochenen KCl-Zufuhr zum Sistieren gebracht wurden, und die in der Versuchsreihe G (Infusion an normalen Kaninchen) Parallelversuche mit Einlauf gleich großer Mengen KCl pro Kilo u. Min. haben (G_8 und G_9; siehe die Tabelle S. 245).

Wir ersehen aus der genannten Tabelle, daß im Moment b (Sistieren der Pulsbewegungen) die nefrektomierten Tiere pro Kilo 27—29 Centigram KCl, die nicht nefrektomierten 24—31 Centigram KCl infundiert erhalten haben. M. a. W., der der Harnsekretion beraubte Organismus hat das infundierte KCl ebenso gut vertragen als derjenige, welchem es möglich gewesen wäre, sich durch die Harnausscheidung gegen das Gift zu verteidigen. Man muß daher annehmen, daß die Nieren erst später im Verlauf der KCl-Infusion als Ausscheidungsorgane in Funktion treten.

Ist es richtig, daß der Organismus sich erst später während der Kalizufuhr der Nieren bedient, müssen wir im Moment b eine infundierte KCl-Menge ähnlicher Größe in denjenigen Versuchen finden, in welchen dieses Moment nach kürzerer Dauer der Infusion daher eintritt, weil eine größere Menge KCl pro Kilo und Min. als in den erwähnten Parallelversuchen infundiert worden ist. Dies zeigt sich auch in den Versuchen G_{12-14}. Bei weiterer Steigerung der pro Kilo und Min. infundierten KCl-Menge (G_{15-19}) hört das Herz bei stetig abnehmender Gesamtquantität von KCl pro Kilo zu

Digitized by Google

arbeiten auf, wie aus der Tabelle hervorgeht. Dies ist nur, was zu erwarten wäre, denn der Organismus hat um seine Schutzvorrichtungen vollständig ausnützen zu können eine gewisse Minimalzeit nötig, und diese Zeit ist in den Versuchen G_{15-19} nicht zu seiner Verfügung gestellt worden.

Die nächste Frage ist: Kann das infundierte KCl, welches in den Versuchen der Reihe H vollständig, und nach dem obigen in den Versuchen G_{8-9} und G_{12-19} nahezu vollständig im Körper zurückgehalten sein muß, sich alles im Plasma befinden? Dieses ist, wie aus dem folgenden hervorgeht, sicherlich zu verneinen. Schlagen wir nach Ranke (39, S. 33) und vielen anderen die Blutmenge des Kaninchens zu etwa $^1/_{20}$ des Körpergewichts, und nach Abderhalden (2, S. 101) die Menge des Plasmas (Serums) zu $^3/_5$ der Gesamtblutmenge an, so würde das Plasma in den Parallelversuchen G_{8-9} und H_{4-5} eine 0.8—1proz. KCl-Lösung darstellen, vorausgesetzt, daß das infundierte KCl alles im Plasma zurückgehalten wäre. (Siehe die zwei letzten Kolonnen der Tabelle). Eine so hohe KCl-Konzentration des Plasmas läßt sich gewiß lange nicht erreichen. Nach den Versuchen ad mod. Langendorff war die zum Sistieren der Herzkontraktionen jedenfalls hinlängliche KCl-Konzentration der Infusionsflüssigkeit 0.14 Proz.; ähnliche Werte erhalten wir, wenn wir in der oben genannten Weise diejenigen unserer Versuche (G_{18-19}), welche sich am besten dazu eignen, Auskunft über die wirkliche Größe der letalen KCl-Konzentration im Plasma zu geben, berechnen. [1]) Diese Versuche sind vermeintlich darum wohl geeignet, weil die Infusion so kurze Zeit (0.9—1.3 Minute) gedauert, daß man sich schwerlich vorstellen kann, daß ein irgendwie beträchtlicher Teil des infundierten KCls aus dem Plasma entfernt worden wäre; andererseits ist aber die Dauer der Infusion so groß gewesen, daß wenigstens ein Kreislauf vollendet sein muß, so daß wohl eine vollständige Mischung mit dem Blute erreicht worden ist. Hierdurch ist eine sehr große Wahrscheinlichkeit dafür herbeigeschaffen, daß die letale KCl-Konzentration des Plasmas höchstens die Größe von 0.14 Prozent erlangen kann.

Einen positiven Beweis dafür, daß der Organismus während der KCl-Infusion wirklich lange Zeit hindurch die KCl-Konzentration des Plasmas auf Werten, die sogar tief unter dem hier als jedenfalls letalen bezeichneten liegen, erhält, verdanke ich zwei von

1) Zu den in der Tabelle aufgeführten Werten wäre noch der normale KCl-Gehalt des Plasmas (0,04 Proz.) zu addieren.

Digitized by Google

Prof. Bock ausgeführten Versuchen, welche ich gleich folgen lasse. Beide wurden nach der oft erwähnten Methode mit kontinuierlicher, konstanter Infusion an nefrektomierten Kaninchen angestellt. In dem ersten erhielt ein Kaninchen von 2910 g Gewicht im Laufe von 27 Minuten 18 ccm einer 3,5 proz. KCl-Lösung (0,84 ctg KCl pro Kilo und Minute) infundiert. Nach Schluß der Infusion wurden in 4 Minuten 60 g Blut aus der A. carotis entleert. Eine Analyse des Serums ergab einen KCl-Gehalt von 0,034 Proz. In dem zweiten Versuche wurden an einem 3050 g schweren Kaninchen im Laufe von 32,5 Minuten 20 ccm einer 3,5 proz. KCl-Lösung (0,71 ctg KCl pro Kilo und Minute) infundiert. Eine halbe Minute nach dem Schlusse der Infusion Entleerung von 78 g Blut in 3 Minuten. Die Analyse des Serums ergab einen NaCl-Gehalt von 0,785 Proz. und einen KCl-Gehalt von 0,049 Proz.

Diese Versuche sind in mehr als einer Beziehung interessant. Erstens zeigen sie sehr deutlich, daß der Organismus an einem dem Normalen naheliegenden KCl-Gehalt des Plasmas außerordentlich beharrlich festhält. Demnächst durch Vergleichen mit den Versuchen der Reihe H (siehe die Tabelle), daß diese Konstanz des KCl-Gehalts bis kurz vor dem Eintritt des zweiten Stadiums oder dem Sistieren der Pulsbewegungen fortdauert. In den zwei Bockschen Versuchen sind nämlich 22—23 ctg KCl pro Kilo infundiert worden, eine Menge, welche derjenigen, bei welcher in meinen Nefrektomieversuchen Moment a oder b eintraten, sehr nahe liegt. Die erwiesene, lange dauernde ungefähre Konstanz der KCl-Konzentration im Plasma erklärt endlich, warum man während des langen ersten Stadiums der Kaliwirkung im ganzen nur geringe Veränderungen an der Blutdruckskurve beobachtet, indem der Organismus während dieses Stadiums imstande ist, das infundierte KCl aus dem Plasma zu entfernen; wenn aber diese Schutzvorrichtung versagt, steigt die KCl-Konzentration und das zweite Stadium der Kaliwirkung oder das Sistieren der Pulsbewegungen treten ein.

Der weitaus größte Teil des infundierten KCls muß also in den erwähnten Versuchen das Plasma verlassen haben; wo er sich wohl befinde, soll später angedeutet werden. Vorher muß aber noch eins diskutiert werden. Es wäre denkbar, daß der Organismus einen nicht unbeträchtlichen Teil des infundierten KCls dadurch im Plasma behalten könne, daß er die Menge des Plasmas durch Einwanderung von Flüssigkeit aus den Geweben steigerte. Um die berechnete Konzentration (in den Versuchen G_{8-9} und H_{4-5} 0,8—1 Proz.) auf die jedenfalls letale (0,14 Proz.) herabzusetzen, müßte er aber die nor-

Digitized by Google

male Plasmamenge um das 5—6fache steigern, was a priori als unmöglich zu bezeichnen ist. Daß ferner eine Vermehrung der Plasmamenge im Ganzen nur eine geringe Rolle spielen kann, muß aus den Ergebnissen von Infusionsversuchen mit hyperisotonischen NaCl-Lösungen gefolgert werden. Leathes (31, S. 6) fand so nach Infusion großer Mengen 2 proz. NaCl-Lösungen an Hunden, deren Nierensekretion unterbrochen war, keine Verdünnung des Plasmas; die Gewebe hatten hingegen einen Teil des eingeführten Wassers aufgesaugt. Und Magnus (34, S. 409) hat nach 50 Minuten Infusion einer 4,9 proz. NaCl-Lösung mit 0,5 ccm pro Kilo und Minute nur eine geringe Verdünnung des Kaninchenplasmas nachweisen können.

Das infundierte KCl hat also, wie schon gesagt, zum weit größten Teil das Plasma verlassen; wohin ist es denn gewandert? Als eine erste Möglichkeit bietet sich eine Bindung an den roten Blutkörperchen dar. An diese hat schon Bunge (13, S. 129) gedacht, hat aber auch die Unwahrscheinlichkeit der Hypothese dadurch erwiesen, daß ein Übergang von Kalium zu den roten Blutkörperchen nach Zusatz von Kalisalzlösung zum Blut (außerhalb des Organismus) durch chemische Analyse ausgeschlossen werden konnte. (14) Spätere Verfasser haben die Permeabilität der roten Blutkörperchen fürs Kalium geprüft und dieselbe sehr gering (Hedin (22)) oder gleich Null (Gryns (20), Eykman (16), Koeppe (27), Willerding (46)) gefunden. Endlich hat Landsteiner (29) festgestellt, daß der Kaligehalt der Blutasche von Kaninchen nach Fütterung der Tiere mit kalireicher Nahrung nicht gesteigert war, und da wir aus den Analysen Abderhaldens wissen, daß die Kalimenge des Serums selbst von verschiedenen Tiergattungen so zu sagen die gleiche (ca. 0,025 Proz. K_2O) ist, so kann auch keine Vermehrung des Kaligehalts der Blutkörperchen in den Landsteinerschen Versuchen eingetreten sein. Dies alles spricht dafür, daß die roten Blutkörperchen keine irgendwie bedeutende Menge KCl aufnehmen können.

Es bleibt nur noch eine Auswanderung des infundierten Kalisalzes nach den Geweben übrig. In welchen Geweben es vorzugsweise abgelagert wird, darüber können nur Vermutungen gemacht werden; am nächsten liegt es wohl an die im Voraus kalireichen, Leber, Zentralnervensystem, Muskeln zu denken. Eine Berechnung der Ergebnisse der Versuche ad mod. Bock erweist ferner als eine Möglichkeit, daß auch der Herzmuskel als Ablagerungsort für kleine Mengen Kalisalz dienen kann.

Wie schnell beginnt diese Ablagerung in den Geweben? Wahrscheinlich schon nach einer Infusion von ein paar Minuten Dauer;

Digitized by Google

denn im Versuch G_{17} tritt Moment b nach 3,7 Minuten Infusion bei einer berechneten KCl-Konzentration des Plasmas von 0,38 Proz (siehe die Tabelle S. 245) ein, welche Konzentration mehr als das Doppelte der jedenfalls letalen beträgt. Die Differenz muß also aus dem Plasma entfernt worden sein.

Die vorhergehenden Auseinandersetzungen lassen sich folgenderweise zusammenfassen: Führt man dem Blut stetig KCl zu, so beginnt das Salz sehr schnell nach den Geweben auszuwandern. Ist die pro Kilo und Minute infundierte KCl-Menge zu groß (Versuch G_{15-19}), so tritt der Tod ein, bevor der Organismus die Schutzvorrichtung, welche derselbe in diesem Auswandern besitzt, vollständig hat ausnutzen können. Geschieht aber die Zufuhr nicht zu schnell, so daß der Organismus hinlängliche Zeit für die Auswanderung erhält, so beginnt nach Verlauf einiger Zeit die Nierensekretion hinzuzutreten. Der Effekt der Sekretion kann zuweilen auch dann deutlich sein, wenn die Infusion nur eine halbe Stunde gedauert hat (s. z. B. den Vs. G_{10}), aber dies ist eine Ausnahme. Als Regel beginnt die Ausscheidung durch die Nieren in größerem Umfange wohl erst nach einer halben Stunde, und je länger die Infusion dauert, je größer ist die Rolle, die die Sekretion zu spielen kommt. So hat im Vs. G_1 eine Infusion von 0,58 ctg KCl pro Kilo und Minute im Laufe von 124 Minuten das zweite Stadium der Kaliwirkung nicht hervorrufen können; am Ende der Infusion ist 72 ctg KCl pro Kilo infundiert worden. Im entsprechenden Nefrektomieversuch H_1 erscheint das zweite Stadium unter Infusion von 0,54 ctg KCl pro Kilo und Min. nach 58,5 Minuten, zu welcher Zeit 32 ctg KCl pro Kilo eingelaufen sind. Die Differenz (40 ctg KCl pro Kilo) ist somit durch die Nieren unschädlich gemacht. (Der Vergleich der zwei Versuchsreihen G und H ist in dieser Hinsicht durchaus berechtigt, indem besondere Versuche gezeigt haben, daß die Nefrektomie als solche innerhalb der Zeiträume, von denen hier die Rede ist, keinen Einfluß auf Puls und Blutdruck hat.)

Die Annahme, daß die Ausscheidung des KCls durch die Nieren erst nach einer etwa halbstündlichen Infusion beginnt, stimmt mit dem, was wir von der Ausscheidung des NaCls unter ähnlichen Verhältnissen wissen, gut überein. Magnus fand so in den an S. 257 erwähnten Versuchen, in welchen größere Mengen Salz als in den meinigen in gleicher Zeit zur Infusion kamen, nach einer Infusion von 50 Minuten, daß heißt zu einer Zeit, zu welcher meiner Anschauung nach die Ausscheidung mit dem Harn längst angefangen hat, im Harn nur 19—29 Proz. des eingelaufenen Salzes wieder.

Digitized by Google

Als eine Möglichkeit muß ich noch eine Ausscheidung von KCl in anderen Sekreten und besonders im Darme nennen. Einer solchen kann ich doch keine Bedeutung zuschreiben, da ich niemals in den besprochenen Infusionsversuchen Salivation oder bei der Obduktion größere Mengen Flüssigkeit im Verdauungskanale beobachtet habe. Anders verhalten sich die Versuche, in welchen bedeutende isotonische Flüssigkeitsmengen infundiert worden sind; hier war oft eine auffallende Durchtränkung der Gewebe, auch der Abdominalorgane, nachzuweisen, aber diese Versuche habe ich absichtlich von der vorhergehenden Besprechung ausgeschlossen.

Die Tabelle der Nefrektomieversuche (S. 245) zeigt noch eins. Diejenige Menge KCl, welche man die Gewebe aufzunehmen veranlassen kann, ist nicht klein, beträgt ca. 25—29 ctg KCl pro Kilo Kaninchen (s. Versuch H_{3-5}). (In den zwei Bockschen Infusionsversuchen, wo die Infusion nicht bis zum Eintreten des Moments b fortgesetzt wurde, war in den Geweben ca. 22—23 ctg KCl pro Kilo abgelagert worden.) Diese Menge ist eine ziemlich konstante Größe, wie a priori zu erwarten war, da sie die Menge von Substanz, an welcher das KCl gebunden werden kann, repräsentiert. Daher kann man auch, selbst nach Verdoppelung der Infusionszeit, so daß die Gewebe die doppelte Zeit zur Aufnahme des Salzes erhalten, nur eine geringe Steigerung der aufgenommenen Menge erzielen (s. Versuch H_1). Die in diesem Versuche aufgeführte Zahl, ca. 32 ctg KCl pro Kilo, gilt zwar fürs Moment a und kann somit nicht direkt mit den Werten fürs Moment b in den Versuchen H_{3-5} verglichen werden; da aber das zweite Stadium der Kaliwirkung bei fortgesetzter Infusion nur wenige Minuten dauert, würde man gewiß im Moment b des Versuchs H_1 eine nur wenig größere Zahl erhalten haben. Daß in der Tat die Gewebe in den Nefrektomieversuchen mit KCl „gesättigt" sind, geht auch aus der an S. 243—244 erwähnten Tatsache hervor, daß nefrektomierte Kaninchen bei wiederholter Infusion nur sehr wenige Centigramm KCl pro Kilo vor dem Wiedererscheinen des Moments a oder b aufnehmen können.

Aus den vorhergehenden Auseinandersetzungen muß gefolgert werden, daß die Ursache der geringen Giftigkeit von Kalisalzen wenn per os eingegeben, in der Fähigkeit der Gewebe, das ins Blut herübertretende Salz sehr schnell und in beträchtlichen Mengen aufzunehmen, zu suchen ist. Später tritt dann natürlich als ausschlaggebender Faktor die Ausscheidung mit dem Harn hinzu.

Digitized by Google

Literatur.

1. Abderhalden: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 23, S. 521. 1897.
2. Derselbe: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 25, S. 65. 1898.
3. Astolfoni: Archinternat. de Pharmacodyn. et de Thérapie Vol. 11 p. 381. 1903.
4. Aubert und Dehn: Pflüger's Archiv Bd. 9, S. 115. 1874.
5. Baldoni: Dieses Archiv Bd. 52, S. 205. 1905.
6. Blake, James: Observations on the Physiological Effects of various Agents, introduced into the Circulation, as indicated by the Haemadynamometer. The Edinburgh medical and surgical Journal Vol. 51, p. 330. 1839.
7. Bock: Dieses Archiv Bd. 41. S. 158. 1898.
8. Derselbe: Dieses Archiv Bd. 43, S. 367. 1900.
9. Boehm: Dieses Archiv Bd. 8, S. 68. 1878.
10. Bottazzi: Archives de Physiologie normale et pathologique. 5e serie, T. 8, S. 882. 1896.
11. Braun: Pflügers Archiv Bd. 103, S. 476. 1904.
12. Bunge: Pflüger's Archiv Bd. 4, S. 235. 1871.
13. Derselbe: Zeitschrift für Biologie Bd. 9, S. 104. 1873.
14. Derselbe: Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 3, S. 63. 1879.
15. Dreser: Dieses Archiv Bd. 24, S. 221. 1888.
16. Eykman: Pflüger's Archiv Bd. 68, S. 58. 1897.
17. Göthlin: Skandinav. Archiv f. Physiologie Bd. 12, S. 1. 1902.
18. Gottlieb: Dieses Archiv Bd. 43. S. 286. 1900.
19. Gross: Pflüger's Archiv Bd. 99, S. 264. 1903.
20. Gryns: Pflüger's Archiv Bd. 63, S. 86. 1896.
21. Guttmann: Berliner klin. Wochenschrift Bd. 2, S. 344.
22. Hedin: Pflüger's Archiv, Bd. 68, S. 229. 1897.
23. Hering: Zentralblatt für Physiologie Bd. 17, S. 1. 1903.
24. Jacobj: Dieses Archiv Bd. 44, S. 368. 1900.
25. Karewski: Über den Einfluß einiger Herzgifte auf den Herzmuskel des Frosches. Inaug. Diss. Berlin 1881.
26. Köhler: Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 15ter Jahrgang 1876, S. 673.
27. Koeppe: Pflüger's Archiv Bd. 67, S. 189. 1897.
28. Kuliabko: Centralblatt für Physiologie Bd. 15, S. 588. 1902.
29. Landsteiner: Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. 16, S. 13. 1892.
30. Langendorff: Pflüger's Archiv Bd. 61, S. 291. 1895.
31. Leathes: The Journal of Physiology Vol. 19, p. 1. 1895.
32. Limbourg: Dieses Archiv Bd. 24, S. 342. 1888.
33. Locke: Centralblatt für Physiologie Bd. 14, S. 670. 1900.
34. Magnus: Dieses Archiv Bd. 44, S. 396. 1900.
35. Mayor: Journal de Physiologie et de Pathologie générale T. 4, p. 425. 1902.
36. Nobiling: Zeitschrift für Biologie Bd. 4, S. 40. 1868.
37. Pickering: The Journal of Physiology Vol. 14, p. 383. 1893.
38. Podcopaew: Virchow's Archiv Bd. 33, S. 505. 1865.
39. Ranke: Die Blutvertheilung u. die Thätigkeitswechsel der Organe. Leipzig 1871.
40. Ringer and Sainsbury: The Journal of Physiology Vol. 4, p. 350.
41. Rosenberg: Contribution à l'étude de l'action des sels de potassium sur le coeur et la pression sanguine. Thèse de Genève 1898.
42. Rothenburg: Über den Einfluß einiger Muskelgifte auf die Weite der Blutgefäße. Inaug. Diss. Würzburg 1885.
43. Rovighi, A.: I sali di potassio nella genesi dell' uremia. Rivista chimica di Bologna 1885 No. 11. Cit. nach Virchow-Hirsch Jahresb. 1885, I. S. 269.
44. Stockvis: Deutsches Archiv f. klin. Medicin Bd. 73, S. 657. 1902.
45. Traube: Berliner klinische Wochenschrift Bd. I, S. 250. 1864.
46. Willerding: Hamburgers Blutkörperchenmethode in ihrer Beziehung zu den Gesetzen des osmotischen Drucks. Inaug. Diss. Giessen. 1897.
47. Williams: Dieses Archiv Bd. 13, S. 1. 1881.
48. Wybauw: Dieses Archiv Bd. 44, S. 434. 1900.

Digitized by Google

XVI.

Aus dem Institut für allgemeine Pathologie (Prof. R. Klemensiewicz) in Graz.

Über das Verhalten von Salzlösungen im Magen.

Von

Privatdozent Dr. Th. Pfeiffer.

In meiner ersten Mitteilung über den vorliegenden Gegenstand [1]) hob ich hervor, daß für das Studium der Resorption von Salzlösungen der Dünndarm als der vornehmlich resorbierende Teil des Verdauungstraktes, in welchem zugleich die Absonderung gegen die Aufsaugung sehr zurücktritt, besser geeignet ist als der Magen.

Dadurch nämlich, daß dieser ein salz- und säurehaltiges Sekret liefert und überdies einen unbekannten, die aufgesaugte Menge übertreffenden Anteil der eingebrachten Flüssigkeit mit wechselnder Geschwindigkeit in den Darm ausstößt, ist ein Eingehen auf absolute Werte der Flüssigkeits- und Salzbewegung durch die Magenwand ausgeschlossen und nur die Erörterung relativer (Gehalts-) Änderungen der Lösungen möglich, die aber wiederum durch den erstgenannten Faktor (Sekretion) modifiziert werden. Weil jedoch Resorptionsversuche am Darm des Menschen, von besonderen Zufällen abgesehen, nicht ausführbar sind und weil angenommen werden durfte, daß Einfuhr wässeriger Salzlösungen nur geringe Sekretion von Magensaft auslöst, schien es berechtigt Untersuchungen über Konzentrationsveränderungen solcher im menschlichen Magen — gemessen an der Gefrierpunktserniedrigung — anzustellen, im Vergleich mit den für seröse Höhlen und Darm in gleicher Richtung ermittelten Tatsachen zu setzen und Schlüsse auf die bei der Resorption wirksamen Kräfte zu ziehen.

1) Dieses Archiv XLIII. 93.

Digitized by Google

Übereinstimmend mit den kurz vorher veröffentlichten Angaben von Roth und Strauß[1]) konnte ich mit Sommer feststellen, daß der osmotische Druck dem Serum hypertonischer Lösungen (Natriumsulfat, Natriumchlorid, Magnesiumsulfat, Seignettesalz, Rohrzucker) unabhängig von der Natur des gelösten Kryttalloids im Magen sinkt, und zwar umsomehr, je größer die Differenz der Anfangsdrucke ist — eine Änderung also gleichsinnig jener solcher Lösungen im Darm, wenn auch mit geringerer Geschwindigkeit ablaufend. Auch bluthypotonische Lösungen verhielten sich, wie wir und später auch H. Strauß[2]) beobachteten, im Magen gleich wie im Darm, d. h. ihre molekulare Konzentration wuchs. An dem Blute iso- oder schwach hypotonischen Lösungen konnten wir zunächst keine oder belanglose Schwankungen des Gesamt-Molengehaltes in zahlreichen (mehr als 30) Versuchen auffinden. Erst solche, deren Gefrierpunkt höher als — 0,45° lag, zeigten das typische Verhalten hypotonischer Lösungen, sodaß sich fast regelmäßig dieser Δ-Wert als Grenze zwischen positiver und negativer Konzentrationsschwankung darstellte. Wir erklärten diese Beobachtung damals durch die Annahme, daß lediglich die Kürze der Versuche, welche durch den Übertritt des Mageninhaltes in das Duodenum einen unwillkommen vorzeitigen Abschluß erfahren, den langsamen Ausgleich des geringen Druckunterschiedes nicht zum Abschluß kommen läßt. Der Angabe von Strauß, daß isotonische und schwach hypotonische Lösungen im Magen noch verdünnt werden, paßte ich mich erst später[3]) deshalb an, weil ich tatsächlich einige wenige Male beobachtet hatte, daß eine, freilich geringe Verdünnung solcher um 0,15 bis 0,2° (wenn man von dem untersuchten Ammoniumsalz absieht) statthat. Auch in dieser Versuchsreihe ließ sich wieder bei Magen gesunder Menschen die dem Δ-Werte — 0,45° entsprechende Konzentration als Grenze zwischen Zunahme und Abnahme des Gesamtmolengehaltes auswerten, ohne daß dafür eine Erklärung zu geben gewagt wurde.

Strauß und seine Mitarbeiter Roth und Justesen[4]) beobachteten, abweichend von unseren Befunden, weit stärkeres Absinken des osmotischen Druckes isotonischer, sowie schwach hypo- und hypertonischer Lösungen und sahen sich dadurch zu der Hypothese der „Verdünnungssekretion", d. h. zu der Annahme gedrängt, daß

1) Roth-H. Strauss, Zeitschrift für klinische Medizin XXXVII. 144.
2) Strauss, Therapeutische Monatshefte 1899. 88.
3) Th. Pfeiffer, dieses Archiv XLVIII. 440.
4) Justesen, Zeitschrift f. klinische Medizin XLII. 451.

Digitized by Google

im Magen neben den Diffusionsvorgängen und neben der spezifischen, Verdauungszwecken dienenden, Sekretion die Absonderung von „Wasser oder einer Flüssigkeit von ganz geringer molekulärer Konzentration" einhergeht. Da aus Konzentrationsverschiebungen von Lösungen, die mit einer resorbierenden Fläche in Berührung stehen, nicht ohne weiters Volumänderungen erschlossen werden können, wurde es notwendig, die so komplizierten Versuchsbedingungen wenigstens dadurch zu vereinfachen, daß auch etwaige Veränderungen der Inhaltsmenge gemessen und eindeutig auf Wasserbewegung durch die Magenwand (unter Ausschaltung jener in den Darm) bezogen werden konnten. Dieser Forderung suchte ich durch Auffangen der vom Magen ausgestoßenen Flüssigkeit aus einer knapp unterhalb des Pylorus angebrachten Duodenalfistel zu genügen und fand daß nicht nur, wie schon von Mering[1]) beobachtete, stark konzentrierte (hypertonische), sondern alle untersuchten (Rohrzucker) Lösungen, gleichgültig ob sie dem Serum gleich, höher oder niedriger konzentriert waren, und unabhängig davon, ob ihre Gesamtkonzentration sank oder wuchs, deutlich an Menge (um 1,8 — 6,6 Proz.) zunahmen. Die von H. Strauß aus der Verdünnung blutisotonischer Lösungen abgeleitete Sekretion wurde also in diesen Versuchen unmittelbar quantitativ festgestellt. Da nun einerseits dieser Flüssigkeitsstrom nicht auf Diffusionserscheinungen zurückführbar ist, andererseits doch das Verhalten der Gefrierpunktserniedrigung und deren Abhängigkeit von der willkürlich geänderten Blutkonzentration auf das Wirken solcher verwies, mußte eine einheitliche Auffassung der an Krystalloidlösungen im Magen zu beobachtenden Konzentrationsänderungen vorläufig abgelehnt werden.

Bönniger[2]) warf allen diesen Versuchen von Strauß und uns zwei methodische Fehler vor. Das „Ausspülen des Magenschlauches und Eintauchen desselben in Wasser vor der Einführung" bedinge eine Verdünnung des gewonnenen Inhaltes, ein Fehler, dessen Bedeutung er dadurch zu zeigen suchte, daß er vergleichsweise die Sonde einmal mit Wasser, einmal mit der Versuchslösung durchspülte und während der ganzen Versuchsdauer im Ösophagus liegen ließ. Es ist klar, daß bei dieser Anordnung in beiden Fällen ein Fehler gleicher Art, nämlich Beeinflussung der Konzentration durch dem Schlauch anhaftende Flüssigkeit, doch mit entgegengesetzten Vorzeichen gemacht wird; durch Spülung mit Wasser wird der In-

1) v. Mering, XII. Kongreß f. innere Medicin 1893.
2) Bönniger, dieses Archiv L. 76.

Digitized by Google

halt verdünnt, durch Befeuchten mit der Ausgangslösung dessen Konzentration willkürlich im Sinne dieser verschoben, besonders wenn noch Verdunstung stattfinden kann. Wirklich vermieden kann dieser Fehler nur durch Benützen trockener Schläuche werden. Wir ließen, wie angegeben, von Menschen und Tieren die Lösungen trinken und heberten mit trockenen Sonden aus, was zu selbstverständlich schien, um eigens erwähnt zu werden; bei dem Duodenalfistelhund kam überhaupt kein Schlauch in Verwendung.

Größere Bedeutung mißt Bönniger mit Recht selbst dem zweiten Einwand bei, daß nämlich durch Verschlucken von Speichel, dessen Gefrierpunkt nur — 0,2° beträgt, der Mageninhalt fortdauernd eine Verdünnung erfährt, die wegen der Langsamkeit der Diffusion durch die Magenwand nicht ausgeglichen wird und bei der den Versuch abschließenden Ausheberung besonders ins Gewicht fallen dürfte. Er begegnete diesem Fehler durch folgende Methodik: bei Kaninchen und Hunden wurde der Magen an Pylorus und Cardia abgebunden, beim Menschen in einigen Selbstversuchen die eingeführte Sonde liegen gelassen und das Verschlucken von Speichel vermieden. Wesentlich ist das Ergebnis, daß bei dieser Versuchstechnik der Gefrierpunkt schwach hypotonischer Lösungen sank, also sich demjenigen des Blutes näherte, während er in den früher zitierten Beobachtungen unverändert blieb (Pfeiffer-Sommer) oder stieg (Strauß, Pfeiffer). Daraus schloß Bönniger, daß der menschliche wie der tierische Magen „deutlich die Tendenz hat, seinen Inhalt auf die Konzentration des Blutes einzustellen, wenn auch allerdings sehr langsam" und daß die bisherigen abweichenden Ergebnisse auf die beiden genannten Fehlerquellen zurückzuführen seien.

Völlig abweichend von allen früheren Untersuchungen fand seither Bickel[1]), als er Wiesbadener Kochbrunnen (Δ = — 0,37 bis — 0,43°) in den Pawlowschen Nebenmagen eines Hundes während 30 Minuten einbrachte, Sinken des Gefrierpunktes unter jenen des Blutes, nämlich bis — 0,68 bezw. 0,75°, wobei unter gleichen Versuchsbedingungen sich die Größe des Gehaltzuwachses ganz regellos verhielt und bald auf Zunahme der Elektrolyte, bald auf vorwiegender Vermehrung der Nicht-Elektrolyte beruhte.

Ferner haben v. Rzentkowski[1]), sowie P. Sommerfeld und H. Roeder[1]) je einen Fall von vollständigen narbigen Ver-

1) Bickel, Berliner klin. Wochenschrift 1905. 60.
2) v. Rzentkowski, dieses Archiv LI. 289.
3) Sommerfeld-Roeder, Berl. klin. Wochenschrift 1904. 1301.

Digitized by Google

schluß der Speiseröhre und Magenfistel benutzt, um das Verhalten von Salzlösungen im menschlichen Magen bei sicherem Ausschließen des Speichelzuflusses zu studieren. In dem einen inbetracht kommenden Versuche v. Rzentkowskis sank der Gefrierpunkt der eingeführten Kochsalzlösung von — 0,455° auf — 0,50°, verhielt sich also den Ergebnissen Bönnigers analog. Die Versuche von Sommerfeld und Roeder bestätigten dagegen in vollem Umfange unsere früheren Befunde; abgesehen von der Einengung stark hypotonischer und der Verdünnung hypertonischer Lösungen, fanden sie, daß „blutisotonische Lösungen von Zucker, Chlornatrium, Milch im Magen hypotonisch werden", wobei die Verdünnung teilweise noch die von uns beschriebene übertraf. So sank der Gefrierpunkt von Milch von $\Delta = -0{,}51°$ bis auf Δ 0,38° bezw. — 0,37°. Selbst von den weitergehenden Angaben Strauß' weichen diese also nur insofern ab, als die molekuläre Konzentration hypertonischer Lösungen nicht unter diejenige des Blutes hinabging, was jedoch nach den Beobachtungen an isotonischen Lösungen eigentlich grundsätzlich belanglos, weil nur eine Funktion der Versuchsdauer, ist. Aus dem Vergleich der Versuche von v. Rzentkowski und Sommerfeld-Roeder, welche bei gleicher Methode gegensätzliche Resultate lieferten, folgt bereits, daß auch beim Menschen nicht der Speichelfluß, sondern irgend ein anderes Moment die Einstellung der in den Magen eingebrachten Lösungen unter die Blutisotonie, auf die „Gastroisotonie" von Strauß bestimmt und daß nach einer anderen Erklärung für die wechselnden Ergebnisse gesucht werden muß. Wenn nun weiter auch flüssige Ingesta nur spärlichen Speichelfluß bewirken (Pawlow), so schien mir der Einwand Bönnigers doch gewichtig genug, um noch einmal die Frage aufzunehmen, ob durch Ausschaltung des Speichels die früher erhaltenen Resultate abgeändert, die daraus gezogenen Schlüsse demnach hinfällig werden. Da mir Menschen mit verschlossener Speiseröhre nicht zur Verfügung standen, wählte ich zu meinen Versuchen wieder Hunde.

Gegen die Unterbindung des Magens an Cardia und Pförtner hat schon J. Brandl[1]) wegen möglicher Störungen von Zirkulation und Innervation Bedenken erhoben.

Desbalb trachtete ich möglichst unter Aufrechthaltung physiologischer Verhältnisse zu arbeiten. Zu diesem Zwecke wurde der Ösophagus am Halse vollständig durchtrennt und seine beiden Enden in der unten genauer beschriebenen Weise unter

1) Brandl, Zeitschrift f. Biologie XXIX. 277. 1892.

Digitized by Google

Zwischenschaltung einer Hautbrücke nach außen geleitet. Überfließen von Speichel aus dem oberen Stücke in die untere Öffnung ist hierbei sicher ausgeschlossen; zudem wurde während der Versuche noch besonders darauf geachtet, den ausfließenden Speichel abzufangen.

Hund A, 12 kg. 6. Februar 1904. In Morphium-Äthylchlorid-Narkose wird der Ösophagus am äußeren Rande des linken Sternocleidomastoideus freigelegt und zwischen zwei Dochtligaturen durchtrennt; seine beiden Enden werden in die beiden Wundwinkel eingenäht und die Hautwunde derart geschlossen, daß eine mehrere Centimeter breite Brücke zwischen den Fistelöffnungen besteht.[2]) 36 Stunden nach der Operation erhält das Tier mittels Sonde 200 ccm Milch mit Nutrose, welche es größtenteils erbricht, vom nächsten Tage ab jedoch bei anfangs 2 mal, später 3 mal täglicher Fütterung behält; sein Körpergewicht sinkt zunächst auf 10,2 kg, steigt dann wieder bis 11,2 kg.

Die Versuche werden einzeln morgens, 15—16 Stunden nach der letzten Nahrungszufuhr angestellt. Das Tier wird in Gurten aufgehängt, die Versuchslösung (von Zimmertemperatur) durch einen vollständig trockenen Schlauch in den Magen eingegossen, der Schlauch herausgezogen, aus der oberen Ösophagusfistel fließender Speichel sorgfältig aufgefangen, nach Ablauf der gewählten Versuchsdauer mit gleichfalls trockener Sonde der Mageninhalt aspiriert und dessen Gefrierpunkt sofort bestimmt.

Sämtliche Δ-Werte sind Mittel aus 3 auf $^1/_{1000}{}^0$ vorgenommenen, untereinander höchstens um $0{,}01^0$ abweichenden Lupenablesungen am Beckmannschen Thermometer. Für gleichmäßige Kühlung wurde durch eine automatische Rührvorrichtung mit elektrischem Antrieb gesorgt, Unterkühlung von mehr als 0,3 bis $0{,}5^0$ durch rechtzeitiges Einimpfen eines Eiskrystalles stets vermieden.

Zur Ermittlung des Gefrierpunktes des Blutserum wurde eine Blutprobe aus einer Hautvene eines Hinterbeines entnommen.

Es wurde ausschließlich mit wässerigen Lösungen von Natriumsulfat gearbeitet; die Dauer der Versuche möglichst lang gewählt, in der Voraussetzung, daß die Ausschläge etwaiger Konzentrationsänderungen durch Wasser- und Salzbewegung mit den Zeiten wachsen. Wiederholt (Versuch 2, 3, 8, 13, 14) konnte dann infolge dieses Bestrebens kein Mageninhalt oder nur eine zur Kryoskopie nicht ausreichende Menge solchen gewonnen werden. Die Versuchszeiten wachsen im allgemeinen mit der Konzentration, weil salzreichere Lösungen vom Magen langsamer ausgestoßen werden als salzarme. Die Menge der eingeführten Flüssigkeit betrug in den verwertbaren

1) Herr Dr. J. Hertle, Assistent der chirurg. Klinik, hatte die Güte, die Operation auszuführen.

Digitized by Google

Versuchen meist 500 ccm, die der ausgeheberten ist in der vorliegenden Versuchsreihe von geringem Belang, weil auf genaue Bestimmung des im Magen zurückgebliebenen Restes mit Rücksicht auf die geplanten, später erörterten Experimente hier kein Gewicht gelegt wurde.

Tabelle I.

Hund mit Oesophagusfistel.

Versuchsnummer	Versuchsdauer in Minuten	Menge in cm³		Gefrierpunktserniedrigung in ° C.		
		Einfuhr	Ausfuhr	Einfuhr	Ausfuhr	
1	20	500	30	0.241	0.291	
2	20	280	0	0.401	—	
3	15	300	0	0.401	—	etwa 100 cm³ erbrochen
4	25	500	120	0.423	0.449	
5	30	500	110	0.452	0 451	
6	10	325	?	0.501	0.506	
7	15	310	?	0.501	0.503	
8	50	500	0	0.520	—	
9	30	500	?	0.562	0.561	
10	30	500	30	0.601	0 594	Δ des Blutserum
11	30	500	25	0.618	0.620	= — 0.593°
12	40	500	60	0.647	0.634	
13	45	500	3	0.655	—	
14	20	200	10	0.665	—	
15	15	300	50	0.665	0.669	
16	30	500	300	0.702	0.682	
17	40	500	300	0.722	0,680	

Die Ergebnisse der angestellten 17 Versuche enthält Tabelle I. Die Beobachtungen an stark hypotonischen (1 und 4) und stark hypertonischen (16, 17) Lösungen decken sich mit allen früheren Erfahrungen. Bezüglich der nahezu blutisotonischen Lösungen ergaben meine älteren Versuche am Hundemagen Gleichbleiben oder geringe Zunahme der Konzentration[1]), wobei nicht übersehen werden darf, daß der Gefrierpunkt des Hundeblutes tiefer liegt als der des menschlichen.

In den vorliegenden, mit sicherem Ausschluß einer Verdünnung durch Speichel vorgenommenen Versuchen, blieben Lösungen von Δ = — 0,452° (5) bis — 0,562° (6, 7, 9) unverändert, wenn Differenzen bis zu 0,005° nicht berücksichtigt werden, und auch leicht hypertonische Lösungen (Δ = — 0,601° bis — 0,665°) zeigten keine (11, 15) oder nach dem Ausgleich mit dem Blute (Δ = — 0,593°)

1) Dieses Archiv XLVIII 442. Tabelle IV. Versuch 2b (ebenda S. 444) bleibt wegen des FlNa-Zusatzes außerbetracht.

Digitized by Google

hinstrebende geringfügige Konzentrationsschwankung (10, 12) von + 0,007° bis + 0,013°. Die Dauer der Versuche betrug bei Verwendung dünnerer Lösungen 10 bis 30, bei stärkeren bis zu 40 Minuten. Die Gesamtheit dieser Experimente zeigt keine Abweichung von den früheren am Hundemagen ohne Beachtung der Speichelsekretion gewonnenen Resultaten.

Das Erreichen der Absicht, den maximalen Ausschlag des Molekülgehaltes zu beobachten, wird vereitelt, weil der letzte, am längsten im Magen verweilende Rest durch Ausheberung nicht einwandfrei gewonnen werden kann. Versuchstiere mit hochsitzender Duodenalfistel, durch welche der Mageninhalt schußweise austritt, bieten demgegenüber Gelegenheit, ohne den Magen durch wiederholtes Sondieren zu reizen, den Ablauf des Vorganges durch Untersuchung der einzelnen Portionen zu verfolgen und die größte zustandekommende Änderung an dem letzten, kleinen Inhaltsquantum zu ermitteln. Auch gegenüber der Isolierung des Magens durch Abbinden von Ein- und Ausgang bietet dieses Verfahren erhöhte Aussicht, die größtmögliche Wirkung zu erkennen, weil der Effekt des Salz- und Wasseraustausches an dem kleinen Restvolumen einen größeren Wert erreicht als an der gesamten im Magen dauernd eingeschlossenen Flüssigkeitsmenge.

Deshalb legte ich, nach Abschluß der in Tabelle I wiedergegebenen Versuche, dem Tiere eine Duodenalfistel an und kombinierte bei einem zweiten ebenfalls diese beiden Operationen, wobei überdies die Vorsicht geübt wurde, die obere, Speichel abführende Oesophagusfistel an die rechte Halsseite zu verpflanzen. Auch Beimengung von Galle und Pankreassaft war vollständig ausgeschlossen (siehe Operationstechnik). Der ausfließende Inhalt des so in natürlichem Situs völlig isolierten Magens wurde in der aus den Protokollen ersichtlichen Weise in einzelnen Portionen aufgefangen. Der Gefrierpunkt wurde nur an der letzten bestimmt, weil Reihenuntersuchungen sämtlicher Anteile mich schon früher[1]) über den gleichmäßigen Verlauf der Konzentrationsänderungen belehrt hatten, und auch Otto[2]) im wesentlichen zu demselben Ergebnis führten.

Wie Tabelle II zeigt, sinkt der Gefrierpunkt hypotonischer Lösungen in dieser Versuchsreihe viel ausgiebiger (vgl. Versuche 25 und 1, 22 und 4) und auch noch bei Werten, welche in der ersten

1) Dieses Archiv XLVIII. 442.

2) Otto, dieses Archiv LII. 370. Die abweichenden Werte sind wohl durch Beimengung von Galle hervorgerufen.

Digitized by Google

Tabelle II.

Hunde mit Oesophagus- und Duodenumfistel.

Versuchs-nummer	Versuchs-dauer in Minuten	Gefrierpunkts-erniedrigung			Flüssigkeitsmenge cm^3			Δ des Blutserum
		Ein-fuhr	Aus-fuhr	Diffe-renz	Ein-fuhr	Aus-fuhr	Diffe-renz	
27	75	Brunnenwasser			342	354	+ 12	
25	110	0.250	0.339	— 0 089	345	385	+ 40	
22	175	0.370	0.475	— 0.105	500	?	?	0.640
23	37	0.451	0.480	— 0.031	341	375	+ 34	
24	100	0.538	0.574	— 0.036	343	405	+ 62	
26	65	0.672	0.678	— 0.006	347	374	+ 27	
21	53	1.147	1.085	+ 0.142	500	541	+ 41	0.593

Untersuchungsgruppe keine Änderung erkennen ließen (vgl. Versuche 23 und 5, 24 und 6, 7, 9). Begünstigt durch die meist sehr lange, bis zu $2^1/_2$ Stunden ausgedehnte Dauer der Versuche bringt demnach die Restportion die Tendenz der Einstellung des Mageninhaltes auf die Molenkonzentration des Blutes deutlich zum Ausdruck.

Die in zahlreichen Versuchen beim Menschen gemachte Beobachtung, daß Krystalloidlösungen, deren Gefrierpunkt — 0,45° oder weniger beträgt, im Magen nicht blutisotonisch werden, kann also nicht auf Speichelfluß bezogen werden, wie die erste der mitgeteilten Versuchsreihen wohl sicher dartut. Ursache dieser Erscheinung ist vielmehr, wie ich mit Sommer[1]) annahm, der Umstand, daß der Versuch vorzeitig abgebrochen werden muß, ehe an dem Inhalt jene ausgiebige Verschiebung der Gefrierpunktserniedrigung vollzogen ist, welche erst die letzten den Magen verlassenden Anteile durchgeführt haben. Schon im Magen findet ein Austausch der Salzmolekülе mit denen des Blutes unter Absinken des osmotischen Druckgefälles statt, allein die Lösungen verlassen denselben, bevor der Ausgleich vollzogen ist. Naheliegend wäre es, die besonders von Strauß hervorgehobene, auch von mir zuweilen in geringerem Maße ermittelte Abnahme der Konzentration dem Plasma annähernd isosmotischer Lösungen — eine Erscheinung, welche mich zu einem Aufgeben obiger Erklärung veranlaßt hatte — auf Rechnung von Speichelbeimengung zu setzen, die Erfahrungen von Sommerfeld und Roeder jedoch machen es wahrscheinlich, daß auch hierbei andere Momente mitspielen.

1) Dieses Archiv XLIII. 105.

Digitized by Google

Bereits die Untersuchungen Tappeiners[1]), Anreps[2]), Meade-Smith'[3]) und Brandls[4]) hatten gelehrt, daß die Wasserresorption aus dem Magen des Hundes bezw. Frosches weit hinter jener des Darmes zurücksteht, ja daß sogar bedeutende Sekretmengen in denselben ergossen werden; so konnte Anrep einen Flüssigkeitszuwachs von 11 bis 55 cm für je 1 g resorbierten Zuckers berechnen (Verschluß des Pylorus). v. Mering[5]) stellte dann an Duodenalfistelhunden fest, daß vom Magen Wasser in nachweisbarer Menge überhaupt nicht resorbiert wird, und daß die Aufsaugung gelöster Stoffe mit einer mehr oder weniger lebhaften Wasserausscheidung Hand in Hand geht, eine Erfahrung, die er später auch am doppelt abgebundenen Magen wiederholte[6]). In Ergänzung aller dieser mit bluthypertonischen Lösungen vorgenommenen Versuchen konnte ich, wie eingangs erwähnt, ein gleiches Verhalten auch für Ingesta niedrigeren Gehaltes an Rohrzucker nachweisen, ein Befund, den Moritz[7]) (Milch) und die jüngste einschlägige Mitteilung Ottos bestätigt.

Bönniger dagegen kommt bezüglich der Frage des Wasseraustausches zwischen Innen- und Aussenflüssigkeit des Magens zu der grundsätzlich abweichenden Anschauung, daß dessen Wandung für Wasser in beiden Richtungen gleich schwer durchgängig ist, daß „eine Lösung, welche ebensoviel höher konzentriert ist, als das destillierte Wasser geringer wie das Blut, annähernd so viel aufnimmt wie das Wasser abgibt". An einer hypertonischen NaCl-Lösung stellte er nach einstündigem Verweilen im doppelt abgebundenen Kaninchenmagen ein Defizit von 1 ccm, an destilliertem Wasser ein solches von 4 ccm fest, Differenzen, die wohl zu gering sind, um sichere Schlüsse zu gestatten; aus dem Hundemagen wurden 14 von 182 ccm destillierten Wassers resorbiert. Diese Experimente Bönnigers unterscheiden sich von allen übrigen bisher angestellten (ausgenommen einiger v. Merings) durch den Abschluß der, bei jenen offenen Cardia, forderten daher zu einer Wiederholung unter analogen Bedingungen auf.

Der stets, auch nach Hungertagen, gefüllte Magen des Kanin-

1) H. Tappeiner, Zeitschrift f. Biologie XVI. 497 (1880).
2) Anrep, du Bois Archiv 1881. 504.
3) Meade Smith, ebenda 1884. 481.
4) Brandl, Zeitschrift f. Biologie XXIX. 277 (1892).
5) v. Mering, XII. Kongreß f. innere Medizin. 1893.
6) v. Mering, Klinisches Jahrbuch VII (1900). 341 (Versuche 13, 14, 16 und 17.
7) Moritz, Zeitschrift f. Biologie XLII. 565.

Digitized by Google

chens erscheint hierzu wenig geeignet, denn sollte es auch gelingen, ihn rein zu waschen, so bleibt es doch fraglich, ob er sich sicher so exakt entleeren läßt, daß nachher auf Cubikcentimeter genauer Vergleich zu- und ausgeführter Flüssigkeit möglich ist. Aus diesem Grunde wurden zu einigen der Methode Bönnigers nachgeahmten Versuchen junge Katzen gewählt, bei welchen mit Sicherheit nach 24stündigem Hungern auf einen leeren Magen gerechnet werden kann.

Versuch 18. Kleine Katze, Gewicht 870 g. Nur mit Milch ernährt, 24 Stunden gehungert. Äthylchloridnarkose. Rasche Eröffnung der Bauchhöhle; Magen kontrahiert, leer. Abbindung an Pylorus und Cardia mit Gazestreifen. Umstechen eines 1 cm im Durchmesser haltenden Stückes der vorderen Magenwand, Einschnitt, Einbinden einer Glaskanüle. Mit trockenem Schlauch und Trichter 50 ccm Na_2SO_4-Lösung eingegossen; Schlauch knapp an der Kanüle abgeklemmt, abgeschnitten, die in dem Trichter-Schlauch-System zurückgebliebene Flüssigkeit gemessen (10 ccm). Magen stark gespannt, nicht vollständig reponierbar, wird mit feuchtwarmen Kompressen bedeckt. Versuchsdauer 60 Minuten. Darnach wird der Magen exstirpiert, mit Gaze und Filtrierpapier abgetrocknet, sein Inhalt zunächst nach Lüften der Klemme möglichst vollständig durch die Kanüle in ein Meßgefäß entleert, dann der Magen vorsichtig aufgeschnitten und der restliche Inhalt ohne jeden Verlust aufgefangen. Der Inhalt ist völlig klar und farblos.

Eingeführt 40 ccm $\Delta = -0{,}255^0$.
Wiedergewonnen 38 ccm $\Delta = -0{,}265^0$.

Versuch 19. Katze, 1280 g. Vorbereitung und Versuchstechnik wie in Versuch 25.

Eingeführt 49 ccm Na_2SO_4-Lösung $\Delta = -0{,}765^0$.
Versuchsdauer 60 Minuten.
Wiedergewonnen 48,5 ccm.
Reaktion neutral.

Versuch 20. Katze 1300 g. Gleiche Versuchsanordnung.
Eingeführt. Destilliertes Wasser 62 ccm.
Ausgeführt 60 ccm $\Delta = -0{,}01$.
Reaktion neutral. ClNa-Gehalt 0,015 Proz.
Keine Trübung mit $BaCl_2$.

Tabelle III.

Doppelt abgebundener Magen.

Versuchsnummer	Versuchsdauer in Minuten	Δ Einfuhr	Δ Ausfuhr	Flüssigkeitsmenge in cm³ Einfuhr	Ausfuhr	Differenz
19	60	— 0.765	—	49	48.5	— 0.5
18	60	— 0.210	0.220	40	38	— 2
20	60	0.0	0.011	62	60	— 2

Digitized by Google

Leider nötigt auch hier die Kleinheit des Magens zur Verwendung so geringer Flüssigkeitsmengen, daß die trotz aller Sorgfalt der Abmessungen unvermeidlichen Fehler schwer ins Gewicht fallen; zudem erweckt die Schwere des Eingriffs Bedenken. Es sei deshalb unter Hinweis auf Tabelle III nur erwähnt, daß in allen 3 Versuchen ein kleiner Verlust (0,5—2 ccm) bemerkbar war, ohne der genannten Gründe wegen, die mich alsbald zum Abgehen von dieser Anordnung veranlaßten, Schlüsse zu ziehen.

Ein einwandfreies Untersuchungsobjekt gibt dagegen der zwischen Ösophagus- und Duodenumfistel aus dem Verdauungsweg ausgeschaltete Hundemagen ab, vorausgesetzt, daß letztere knapp am Pylorus liegt und Zufluß von Galle und Bauchspeichel ausgeschlossen ist. Bei dem Versuchstiere Ottos war diese Bedingung nicht erfüllt, weil die Duodenostomie unterhalb der Einmündung der betreffenden Drüsengänge lag, bei unseren beiden Hunden wurde diese Absicht durch vollständige Durchtrennung des Duodenum (siehe unten) und Vernähung des peripheren Stückes erreicht.

9. März 1904. An dem Hund A wird in Morphium-Äther-Narkose die Bauchhöhle eröffnet, das Duodenum oberhalb der Einmündung des D. choledochus durchtrennt, das untere Stück verschlossen und versenkt, das obere in die Bauchwunde vorgelagert. Etwa 5 cm unterhalb der durchtrennten Stelle des Duodenum wird unter Formung eines Witzelschen Schrägkanales eine Ernährungsfistel angelegt,[1]) durch welche der Hund sofort nach der Operation und weiterhin zweimal täglich $^3/_4$ l Milch mit Zucker und Tropon erhält. Leider stirbt das Tier am 16. März im Anschluß an eine bei der Fütterung erzeugte Perforation in die freie Bauchhöhle, sodaß es nur einem Versuche diente.

Versuch 21. 15. März. Seit 8. März nichts in den Magen eingeführt. 500 ccm 4 proz. Na_2SO_4-Lösung durch die untere Ösophagusfistel in den Magen gebracht, während gleichzeitig unter die Duodenalfistel ein Becherglas gehalten wird; nach Entfernung des Magenschlauches wird auch die Speiseröhrenfistel mit einem Auffanggefäße versehen. Wenige Minuten nach Beginn des Versuches werden erbrochen | 30 ccm

Aus der Duodenalfistel fließen während der ersten 20 Minuten nur wenige ccm; in den folgenden 33 Minuten stoßweises immer rascheres Ausfließen. Die Flüssigkeit wird in 5 Anteilen aufgefangen:	107	
	140	
	118	
	80	
	66	
	511	541 ccm

1) Das Gelingen dieser Operationen danke ich wiederum der geübten Hand meines chirurgischen Kollegen Dr. J. Hertle.

Digitized by Google

Der Einnahme von ccm 500
steht somit die Ausgabe von ccm 541
gegenüber, d. h. während der Versuchsdauer von 53 Minuten ist ein Flüssigkeitszuwachs von 41 ccm = 8,2 Proz. des Anfangvolums erfolgt.

Der Gefrierpunkt betrug:

eingeführte Na_2SO_4-Lösung $\Delta = -1{,}147$,
entleerte End- (5.) Portion $\Delta = -1{,}085$.

Nach Entleerung der angegebenen Inhaltsmenge wurde Luft aus der Fistel ausgestoßen, in den weiteren 15 Minuten floß keine Flüssigkeit mehr ab.

Junger Hund B. Körpergewicht 18 kg. Am 25. Mai 1904 wird in Morphium-Äther-Narkose der Ösophagus am hinteren Rande des linken M. Sternocleidomastoideus aufgesucht, zwischen zwei Ligaturen durchtrennt, sein unteres Ende hier eingenäht, das obere dagegen von einem Hautschnitt an der rechten Halsseite aus hinter der Trachea dahin gezogen und rechts mit den Wundrändern vereinigt. Glatte Heilung. Fütterung zweimal täglich mit je $^3/_4$ l Milch und Tropon.

7. Juni. Gewicht 16,5 kg. Hochliegende Duodenal- und Dünndarm-(ernährungs)fistel in der oben beschriebenen Weise angelegt. In den folgenden Tagen erhält das Tier je 2mal 0,5 l Milch mit Troponzusatz. Gewicht am 15. Juni 14,6 kg. In der Zeit vom 9. bis 17. Juni werden die folgenden Versuche in 24stündigen Zwischenräumen angestellt. Dann das Tier unter Morphium-Äther aus der Carotis d. entblutet; der Gefrierpunkt des gewonnenen Blutserum mit $\Delta = -0{,}640^0$ bestimmt. Sektion: Alle Wunden reaktionslos geheilt. Die Duodenalfistel liegt knapp am Pylorus. Das untere Duodenalstück ist oberhalb der Einmündung des D. choledochus verschlossen. Witzelsche Dünndarmfistel durchgängig. Magenschleimhaut vollständig normal, im Pylorusteil blaß, im übrigen Magen zart gerötet.

Versuch 22. 500 ccm Na_2SO_4-Lösung $\Delta = -0{,}37^0$.

Beginn 9 h. 15 Min.
Ende 12 h. 10 Min.
Dauer 2 h. 55 Min.

Der Versuch wird als beendet betrachtet, nachdem während 7 Minuten nichts abgeflossen war, jedoch wurde das charakteristische Ausstoßen von Luft nicht abgewartet; einige ccm gingen beim Auffangen verloren.

Entleert durch den Öesophagus . .	98 ccm
" durch das Duodenum . .	200 "
	152 "
	49 "
	499 ccm

Δ des letzten Anteiles (49 ccm) $= -0{,}475$.

Versuch 23. 350 ccm Na_2SO_4-Lösung, aus Trichter und Schlauch 9 ccm zurückgewonnen, daher eingegossen 341 ccm. $\Delta = -0{,}451^0$.

Digitized by Google

Beginn	9 h. 5 Min.	a) durch Ösophagus		15 ccm
Entleert bis	9 h. 25 Min.	b) " Duodenum	160 ccm	
" "	— 35 "	" "	127 "	
" "	— 40 "	" "	59 "	
" "	— 42 "	" "	14 "	
			360 ccm	375 ccm

Nachher wiederholt Luft mit etwas Schleim ausgestoßen. Versuchsdauer 37 Minuten.

Volumzunahme + 34 ccm = 9,7 Proz.
Portion ccm 195—295 Δ = — 0,468°
" = 295—360 Δ = — 0,480°

Versuch 24. 350 ccm Na_2SO_4-Lösung.
7 ccm aus dem Schlauch zurück,
daher eingegossen 343 ccm
Δ = — 0,538°.

Beginn 8 h. 45 Min.

Entleert	Duodenum	Ösophagus
bis 9 = 05 =	50 ccm	25 ccm
— = 20 "	59 =	
— = 35 =	23 =	10 =
10 = — =	22 =	21 =
— = 25 =	195 "	
	349 ccm	56 ccm
	405 ccm	

Da von 10 h. bis 10 h. 20 Min. nur etwa 20 ccm entleert werden, wird der trockene Schlauch vom Ösophagus aus eingeführt; dabei entleeren sich zunächst durch starke Stöße reichliche Inhaltsmengen aus dem Duodenum, während durch den Schlauch 120 ccm gewonnen werden. In den nächsten Minuten aus der Duodenalfistel noch 1 ccm Flüssigkeit, dann Luft.

Versuchsdauer 1 Stunde 40 Minuten.
Volumzunahme 62 ccm = 18 Proz.
Letzte Portion (ausgestoßene und ausgeheberte 195 ccm)
Δ = — 0,574°.

Versuch 25. 345 ccm Na_2SO_4-Lösung eingegossen.
Δ = — 0,250°.

Beginn 9 h. 25 Min.
Entleert durch die Duodenalfistel

bis 10 h. 25 Min.	71 ccm
— = 40 =	49 =
— = 50 =	74 =
11 = — =	86 =
— = 05 =	22 =
— = 10 =	81 =
— = 15 =	2 =
	385 ccm.

Digitized by Google

Die vorletzte Portion (11 h. 10 Min.) wird durch Aspiration gewonnen, in den folgenden 5 Minuten fließen noch 2 ccm spontan ab. Nichts erbrochen.

Versuchsdauer 1 Stunde 50 Minuten.
Volumzunahme 40 ccm = 11 Proz.
Δ der vorletzten Portion (81 ccm) = — 0,339°.

Versuch 26. 347 ccm Na_2SO_4-Lösung eingegossen.
Δ = — 0,672°.
Beginn 8 h. 40 Min.

Entleert	Duodenum	Ösophagus
bis 9 h. 10 Min.	56 ccm	5 ccm
— = 20 =	64 =	
— = 30 =	110 =	
— = 35 =	104 =	
— = 40 =	31 =	
— = 45 =	4 =	
	369 ccm	5 ccm
	374 ccm	

Der Mageninhalt fließt spontan ab, durch die am Schlusse eingeführte Ösophagussonde entleert sich keine Flüssigkeit.

Versuchsdauer 1 Stunde 5 Minuten.
Volumzunahme 27 ccm = 7,8 Proz.
Vorletzter Anteil (31 ccm) Δ = — 0,678°.

Versuch 27. 342 ccm Brunnenwasser eingegossen.

Beginn	8 h. 55 Min.	
Entleert bis	9 = 55 =	40 ccm
	10 = 10 =	314 =
		354 ccm

Der Versuch wird durch Ausheberung des Magens beendet.
Versuchsdauer 1 Stunde 15 Minuten.
Volumzunahme 12 ccm = 3,5 Proz.

In völliger Übereinstimmung mit den mehrfach erwähnten fremden und eigenen Beobachtungen und im Gegensatz zu den mit einer eingreifenderen Methode gewonnenen Bönnigers, wurde also stets mehr Flüssigkeit durch den Pförtner entleert, als durch die Cardia eingeführt worden war. Bei einer Einfuhr von 341—500 ccm betrug der Zuwachs 12—62 ccm oder 3,5—18 Proz., wobei keine Beziehung zwischen Inhaltskonzentration und Volumzunahme ersichtlich war (Tabelle II). Allerdings war auch die Versuchsdauer zu verschieden, um ein sicheres Urteil nach dieser Richtung zu gestatten, doch betont auch Otto[1]), daß der Flüssigkeitszuwachs

1) Otto, l. c. S. 382.

Digitized by Google

bei sonst gleich verlaufenden Versuchen nicht unbeträchtlich variiert. Da unter den gewählten Verhältnissen alle hinzugetretene Flüssigkeit sicher ausschließlich vom Magen geliefert worden sein muß, ergibt sich die Folgerung, daß die Magenwand weder aus bluthypertonischen noch aus hypotonischen Na_2SO_4-Lösungen Wasser resorbiert, vielmehr in dieselben einen nicht unbedeutenden Wasserstrom ergießt. Es wäre denkbar, daß dessen Mächtigkeit von der Natur, vielleicht der Diffusibilität, des gelösten Salzes mitbestimmt wird.

Über die absolute Größe der Resorption eines in den Magen eingebrachten Salzes in wässeriger Lösung kann bei offener Passage nach dem Darm hin keine Vorstellung gewonnen werden, weil eine nicht bestimmbare Menge desselben in das Duodenum übertritt. Aber auch die Beurteilung der Resorptionsgröße aus dem Gehalt des Mageninhaltes an der untersuchten Substanz wird unzuverlässig, sobald, wie nachgewiesen, Flüssigkeit in den Magen eintritt. Nur die Bestimmung der Konzentration des Salzes neben jener einer völlig unresorbierbaren Substanz (v. Mering [1])) oder dessen Gesamtmenge im Inhalt, welcher durch Pylorusverschluß oder besser durch Auffangen jenseits des Pförtners gewonnen wurde, gestattet unter diesen Bedingungen Aufsaugung festzustellen. Die bisherigen, diesen Anforderungen genügenden Untersuchungen [2]), auf welche nicht weiter eingegangen werden soll, haben meist eine wenig bedeutende Aufnahme anorganischer und organischer Stoffe aus wässeriger Lösung ergeben. Auch die vorliegenden, an dem zweiten Fistelhund angestellten drei Versuche über die Resorption von Glaubersalz (Tabelle IV) zeigen, daß der bezügliche Wert zweimal 4·5 Proz., einmal 13·3 Proz. beträgt, mit Rücksicht auf die Verweildauer von 1 Stunde 40 Minuten gewiß auch in diesem günstigsten Falle eine niedrige Ziffer. Die absolute und prozentische Resorptionsgröße scheint mit der Konzentration zu steigen, soweit sich dies bei den großen Unterschieden der Versuchsdauer abschätzen läßt; aus der $3^1/_2$proz. Lösung verschwanden nämlich in 65 Minuten 4·6 Proz. (Versuch 26), d. h. ebensoviel wie aus der 1proz. in 110 Minuten und aus der 3proz. in annähernd derselben Zeit 13 Proz. (Versuch 24). Mit derselben Einschränkung kann gesagt werden, daß der Cl-Zuwachs im umgekehrten Verhältnis zu dem Verlust an Sulfat steht.

---

1) v. Mering, 15. Internistenkongress 1897.

2) Tappeiner, Brandl, v. Mering, Strauss, Otto etc. a. a. O.

Digitized by Google

Tabelle IV.

Resorption.

Versuchsnummer	Dauer in Minuten	Eingeführte Lösung cm³	Eingeführte Lösung ⌀	Na_2SO_4-*) Einfuhr %	Na_2SO_4-*) Einfuhr g	Na_2SO_4-*) Ausfuhr g	Na_2SO_4-*) Resorption g	Na_2SO_4-*) Resorption %	g ClNa Einfuhr	g ClNa Ausfuhr	g ClNa Differenz	Acidität % HCl	Acidität entspricht g ClNa
25	126	345	0.250	1.076	3.7122	3.5430	0.1692	4.5	0.035	0.855	+ 0.820	0.073	0.541
23	37	341	0.451	2.253	7.6811	—	—	—	0.042	1.035	+ 0.993	0.073	0.540
24	100	343	0.538	2.782	9.7370	8.4428	1.2942	13.3	0.07	0.06	— 0.01	0	0
26	65	347	0.672	3.486	12.2010	11.6370	0.5640	4.6	0.07	0 499	+ 0.429	0.043	0.319

Sämtliche aus der Duodenalfistel abgeflossene Flüssigkeit wurde vereinigt. In dieser der Gehalt an Sulfat gewichtsanalytisch, jener an Chlor nach Mohr, sowie die Acidität gegen Phenolphthalein bestimmt.

Aus den mitgeteilten Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß sich ein Flüssigkeitsstrom in den Magen ergießt; ob daneben auch Wasser durch die Magenwand nach außen wandert, läßt sich natürlich nicht ermitteln, gewiß überwiegt aber der nach der Magenhöhle gerichtete Strom bedeutend. Der Salzaustausch zwischen Blut und Mageninhalt findet im Sinne einfacher Diffusion statt, Salze des letzteren wandern in das Blut, Blutsalze treten in den Magen ein. Salz- und Wasserbewegung wirken demnach nur bei im Magen geschaffenen osmotischen Überdrucke gleichsinnig auf dessen Verminderung hin. Bei gleichem oder geringerem Inhaltsdruck dagegen wird der Ausgleich gehemmt durch von der Salzsäureabscheidung unabhängige, beträchtliche Flüssigkeitssekretion; dem entsprechend nähert sich, wie übereinstimmend von verschiedenen Untersuchern angegeben wurde, die Gesamt-Molekülkonzentration bluthypotonischer Lösungen langsamer jener des Blutes, als die hypertonischer. Das jeweilige Endergebnis der kryoskopischen Untersuchung des Mageninhaltes wird dann bestimmt durch die Geschwindigkeiten der Salz- und Wasserbewegung und die Versuchsdauer, welche unter natürlichen Verhältnissen nicht willkürlich abgeändert werden kann.

Deshalb kann bei Hunden mit Duodenalfistel, welche das Auffangen der letzten kleinen Portion ermöglicht, besonders bei langsamer Entleerung, und im abgebundenen Magen (Bönniger) die Einstellung des Mageninhaltes auf den osmotischen Blutdruck deutlich zum Ausdruck gelangen. Andererseits wird dadurch begreif-

*) Sämtliche Sulfatwerte als $BaSO_4$ angegeben.

Digitized by Google

lich, daß bei Versuchen am Menschen oder an Tieren mit offener Verbindung zwischen Magen und Darm, der „Blutisotonie“ nahestehende hyper-, besonders aber hypotonische Lösungen keine Änderung des Gefrierpunktes zeigen oder sich sogar von ihr entfernen. Um vollen Einblick in diese Vorgänge zu gewinnen, müßte außer der Menge des Sekretes auch noch dessen Konzentration bekannt sein. Otto[1]) kommt rechnerisch zu dem Ergebnis, daß dasselbe blutisotonisch sei. Sichere Ergebnisse könnten nur durch Kombination einer Duodenumfistel mit einem Pawlowschen Magenblindsack an demselben Tiere erlangt werden, eine Versuchstype, deren Verwirklichung mir bisher nicht geglückt ist. Unentschieden muß daher auch bleiben, ob es berechtigt ist, von „Verdünnungs“-Sekretion zu sprechen.

Der Speichelzufluß spielt dabei keine ausschlaggebende Rolle, wie unsere erste Versuchsreihe und die Erfahrungen von Sommerfeld und Roeder am menschlichen Magen lehren. Die von unseren Erfahrungen abweichenden starken Verdünnungen der Lösungen, wie sie die eben genannten und H. Strauß sahen, glaube ich, wie schon früher auf pathologische Verhältnisse beziehen zu können.

Wiederum drängt sich der Schluß auf, daß eine einheitliche Deutung der Vorgänge, welche an Salzlösungen im Magen ablaufen, untunlich ist.

Auch die Darmwand läßt sich ja nicht mehr als einfache Diffusionsmembran ansehen; abgesehen von der eigenartigen einseitigen Semipermealibität (aus dem Blute lässt sie nur Wasser. keine gelösten Moleküle in das Darmlumen durch)[2]), muß hier für den Wassestransport eine andere Triebkraft (Kataphorese? Hoeber[3])) zu Hilfe genommen werden.

Im Magen laufen mindestens drei Prozesse neben einander her, ein dem jeweiligen Konzentrationsgefälle entsprechender Austausch von Salzmolekülen, der wohl auf Diffusion bezogen werden kann, eine Sekretion unbekannter Triebkraft und die Absonderung des „spezifischen Magensaftes“ (Salzsäure, Fermente). Möglicherweise sind diese verschiedenen Vorgänge auch topisch getrennt, die Dif-

1) Otto, a. a. O. S. 380.

2) Cohnheim, Zeitschrift f. Biologie XXXVII. Reid, Journ of physiology XXVI 436; XXVIII 241. Vgl. auch Roth-Schulz u. C. v. Körösy, Arch. internat. de physiologie I. 475.

3) Hoeber, Pflüger's Archiv CI. 607.

Digitized by Google

fusionsmembran ist die Intercellularsubstanz (Hoeber)[1]), die Sekretion ist eine Funktion der Zellen. Daß diese wirklich neben dem sauren Saft ein anderes bisher wenig beachtetes Sekret liefern, beweisen die neuen Befunde Bickels[2]), dem es gelang, vom Labmagen (Pawlowscher Nebenmagen) des Pflanzenfressers die beiden Sekretionsprodukte zeitlich getrennt zu erhalten.

1) Hoeber, Pflüger's Archiv LXXXVI. 199.
2) Bickel, Berl. klin. Wochenschrift 1905. 144.

Digitized by Google

XVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experiment. Pharmakologie in Straßburg.

184. Die „Viskosität" des Blutes.

Von

Dr. W. Heubner, ehemal. Assistenten des Instituts.

(Mit 1 Abbildung.)

I.

Der Viskosität des Blutes haben in letzter Zeit Physiologen und Kliniker ein erhöhtes Interesse geschenkt. Die dabei geltenden Grundbegriffe und ihre Gesetze sind aber nicht immer mit genügender Schärfe formuliert worden. In dem Ausdruck „Viskosität" schon liegen begriffliche Unklarheiten verborgen, weil in ihm mehrere Eigenschaften — und nicht immer dieselben — zusammengefaßt und mit der Bezeichnung auch die Begriffe vermengt werden. Es ist daher unmöglich, zu einer klaren Übersicht zu kommen, ohne diese verschiedenen Begriffe möglichst elementar auseinander zu nehmen und nebeneinanderzustellen.

Wenn eine Flüssigkeit sich in Gefäßen bewegt, durch irgend welche Kraft in irgend welcher Weise getrieben, so findet diese Bewegung Widerstand, das heißt, es sind stets Kräfte vorhanden, die der Bewegung entgegen wirken. Der Widerstand ist ein Reibungswiderstand, und zwar ergibt sich a priori:

1. die Reibung der Flüssigkeitsteilchen aneinander,

2. die Reibung der Flüssigkeitsoberfläche an der Gefäßwand, die innere und die äußere Reibung. Die Kraft, die eine „innere Reibung" bewirkt, nennt man Kohäsion, die Kraft, die zwischen Flüssigkeits- und Gefäßoberfläche wirksam ist: Adhäsion. —

Es sei hier eingeschaltet, daß das Wort Viskosität korrekt nur für die innere Reibung gebraucht werden kann, also eine spezifische physikalische Eigenschaft einer Flüssigkeit bezeichnet, die ihr

Digitized by Google

ein für allemal zukommt, und somit ein wohlpräzisierter Begriff ist. Aber mit der Methodik der Viskositätsmessung hängt es zusammen, daß dieser Forderung bis auf den heutigen Tag nur selten Genüge getan wird. Übrigens setzte Virchow [1]) im Gegenteil Viskosität gleich Adhäsion und unterschied davon das, was heute den Namen Viskosität trägt, als „innere Anziehung" oder Kohäsion. Und noch Haro [2]) vermied das Wort Viskosität ausdrücklich wegen der Ungenauigkeit seines Sinnes und ersetzte es durch transpirabilité.

Außer der bereits erwähnten physikalischen, allgemein gültigen Begriffstrennung ist für den speziellen Fall des Blutes noch eine andere nötig. Denn nach zwei ganz verschiedenen Richtungen hin hat es Interesse, über die „Viskosität" des Blutes orientiert zu sein:

1. der Reibungswiderstand des in den lebendigen Gefäßen strömenden Blutes ist ein wichtiger Faktor in der Dynamik des Kreislaufs.

2. Die physikalische Beschaffenheit „Viskosität" ist — wie andere physikalisch-chemische Verhältnisse — von großem Einfluß auf den Stoffaustausch zwischen Organzelle und Blut.

Die selbstverständlichsten Erwägungen ergeben nun, warum diese scharfe Trennung notwendig ist: Um ein Urteil über die erste Frage zu gewinnen, muß man innere und äußere Reibung des unveränderten Blutes in den lebendigen Gefäßen messen. Um aber die zweite, einfachere Aufgabe zu lösen, bedarf es einer Methode, die die innere Reibung für sich, und zwar an der zellernährenden Flüssigkeit, am Blutplasma, zu messen erlaubt.

II.

Das Poiseuillesche Gesetz.

Ehe die beiden soeben festgelegten Probleme näher behandelt werden können, ist es unumgänglich, das Gesetz von Poiseuille [3]) ausführlich zu diskutieren, weil es der Angelpunkt der ganzen Frage geworden ist. Er legte es 1842 der Pariser Akademie vor und be-

1) Ges. Abhandlungen. 1856. S. 142—143.

2) Sur l'écoulement du sang par des tubes de petit calibre Compt. rend. de l'acad. — Tome 83. 1876. S. 696.

3) Recherches experimentals sur le mouvement des liquides dans les tubes de très-petits diamètres. Mémoires de l'institut, acad. des scienc. Scienc. math. et phys. Savants étrangers IX, 1846, S. 433. — Referate darüber: C. R. de l'ac. XV, 1842, S. 1167; — Annal. de Chim. et de Phys. III. Série. VII, 1843, S. 50. — Deutsch: Poggendorfs Annal. 58, 1843, S. 424.

Digitized by Google

wies es experimentell vor einer von der Akademie eingesetzten Kommission:

„Wenn Wasser durch gläserne Kapillaren fließt, so ist die in der Zeiteinheit (Sekunde) ausströmende Wassermenge proportional dem Druck, unter dem es einströmt (P), sowie der vierten Potenz des Kapillardurchmessers (D); dagegen umgekehrt proportional der Länge der Kapillare (L) und endlich noch abhängig von einem Faktor K, der für eine einmal gegebene Temperatur konstant ist."

$$Q = K \frac{P.D^4}{L}$$

Die Gültigkeit dieses Gesetzes wurde jedoch von vornherein, von Poiseuille selbst, nicht als uneingeschränkt hingestellt; die Maße der verschiedenen Variabeln, vor allem das Verhältnis der Kapillarlänge zum Druck, mußten sich innerhalb bestimmter Grenzen halten. Hagen[1]) hatte schon etwas früher diese Verhältnisse studiert und denselben einfachen, gesetzmäßigen Fall herausgehoben, wo „die Geschwindigkeit des größten Teils der Wasserfäden bedeutend kleiner ist, als die Geschwindigkeit, die der Druckhöhe entspricht". Später wurde dasselbe oft in kürzerer Weise ausgedrückt: Die Bewegung der einzelnen Wasserteilchen muß im ganzen Verlauf der Röhre „linear" bleiben.

In einer anderen Richtung aber erfuhr das Gesetz bald eine Erweiterung. Noch vor der Kommission der Akademie wurde seine Gültigkeit für das Strömen von Äther und von Quecksilber durch gläserne Kapillaren geprüft. Bei Quecksilber stimmte es nicht. Bei Äther ließen sich die experimentellen Zahlen mit dem Gesetz in Einklang bringen, der Bericht der Kommission hebt aber ausdrücklich hervor, daß die Versuche noch nicht in hinlänglicher Zahl und noch nicht unter ganz genügenden Umständen angestellt seien.[2]) Trotzdem leitete Poiseuille aus diesen und einigen späteren, speziell angestellten Versuchen[3]) die Berechtigung ab, mit Bestimmtheit auszusprechen: sein Gesetz gelte für das Strömen beliebiger Flüssigkeiten in beliebigen engen Röhren, sobald nur die Flüssigkeit die Röhrenwand benetze. Dann bleibe stets

1) Die Bewegung des Wassers in engen zylindrischen Röhren. — Pogg. Annal. 46, 1839, S. 424.

2) S. Pogg. Annal. 58, 1843, S. 447.

3) Rech. sur l'écoulement des liquides, considérés dans les capillaires vivantes. Compt. rend. de l'ac. XVI, 1843, S. 62, 72.

Digitized by Google

eine molekulare Flüssigkeitsschicht an der Wand in Ruhe, nach der Achse zu nehme schichtweise die Geschwindigkeit zu, die Flüssigkeit bewege sich also stets gleichsam in einer Flüssigkeitsröhre; jede Wirkung zwischen Röhrenwand und Flüssigkeit, jede „äußere Reibung", falle damit bei benetzenden Flüssigkeiten ein für alle mal fort.

Viele spätere Autoren bestätigten Poiseuilles Gesetz, so z. B. Jakobson [1]), Wiedemann [2]), Hagenbach [3]), die Physiker jedoch mehr durch theoretische Ableitung, als durch Beibringung wesentlich neuen Tatsachenmaterials. Und bis heute ist in allen Lehrbüchern und den meisten Abhandlungen diese Lehre in der Form, wie sie Poiseuille ausgesprochen hat, maßgebend geblieben.

III.

Die Benetzung.

Wenn man jedoch das Gesetz von Poiseuille ohne kritische Prüfung einfach akzeptiert, so übersieht man eine Schwierigkeit, die in dem Worte „benetzend" versteckt ist.

Bei einem Vergleich der einleitenden Auseinandersetzung über innere und äußere Reibung mit der Formulierung des verallgemeinerten Poiseuilleschen Gesetzes bemerkt man, daß diese Formulierung eine wesentliche Vereinfachung bringt, indem sie — scheinbar! — die äußere Reibung, die Wirksamkeit der Adhäsionskraft, vollständig beseitigt. Es wäre dann durch dies Gesetz eine bequeme Handhabe gegeben, die innere Reibung beliebiger Flüssigkeiten direkt mit einander zu vergleichen, nämlich durch Bestimmung ihrer Strömungsgeschwindigkeiten in beliebigen engen Röhren. In dieser Weise ist auch das Gesetz grade für physiologische Zwecke vielfach angewandt worden.

Aber die bloße Unterscheidung „benetzender" und „nicht benetzender" Flüssigkeiten ist eine praktische, keine wissenschaftliche. Denn Benetzung ist garnicht, wie Poiseuille und nach ihm so viele Autoren anzunehmen scheinen, eine exklusive Qualität, die zwischen einer festen und flüssigen Oberfläche entweder besteht oder nicht besteht. Schon der naive Augenschein lehrt, daß es Intensitätsgrade der Benetzung, quantitative Unterschiede gibt. Und wenn man diesen Begriff näher verfolgt und auflöst, so ergibt sich: [4]) der

1) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1860, 1861, 1867.
2) Pogg. Annal. 99, 1856, S. 216.
3) Pogg. Annal. 109, 1860, S. 385.
4) Müller, Lehrbuch der Physik. 1876.

Digitized by Google

Grad der Benetzung ist das direkte Resultat des Verhältnisses, in dem an der betreffenden Oberflächengrenze die Kräfte Kohäsion und Adhäsion zueinanderstehen. Ist die Kohäsion groß im Vergleich zur Adhäsion, so ist die Benetzung schlecht oder gleich Null, wie bei Quecksilber und Glas, ist die Adhäsion dagegen unendlich groß gegen die Kohäsion, so ist die Benetzung vollkommen; so bei Wasser und manchen Glassorten. Dazwischen sind alle Übergänge denkbar und viele bekannt.

Nun ist es klar, warum man nicht bei einer Frage, wo es sich ja um die Überwindung der Kräfte Kohäsion und Adhäsion handelt, das Wort „benetzend" ohne genauere Präzisierung brauchen darf. Es soll ja eben erst die Frage entschieden werden: in welchen Fällen des Strömens durch enge Röhren fällt die von der Adhäsionskraft abhängige äußere Reibung als unmeßbar klein fort? Diese Entscheidung bringt das Poiseuillesche Gesetz nicht, so lange das Wort „benetzend" darin steht.

IV.

Einwände gegen die Allgemeingültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes.

Zu diesen theoretischen Bedenken gegen die Allgemeingültigkeit des Gesetzes, wie es Poiseuille für benetzende Flüssigkeiten ausgesprochen hat, gesellen sich sehr gewichtige experimentelle Resultate. Wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung sei es erlaubt, an ganz alte Versuche, die unter dem bestechenden Einfluß der Poiseuilleschen Arbeiten leider fast ganz in Vergessenheit geraten sind, wieder zu erinnern. In den Jahren 1814—16 beschäftigte sich Girard [1]) eingehend mit dem Studium des Strömens in engen Röhren. Er erkannte bereits das Wesen dieses Vorganges vollkommen richtig, er stellte auch eine Formel auf, die der Poiseuilleschen sehr ähnlich ist. Auch er trennte von den nicht benetzenden die benetzenden Flüssigkeiten ab, bei denen eine Schicht an der Röhrenwand in Ruhe bleibt. Aber in scharfem Kontrast zu Poiseuille hielt er den Durchmesser dieser couche immobile nicht für eine differentiale, sondern für eine endliche Größe [2]), die sowohl vom Durchmesser der Röhre (der Krümmung der Röhrenwand), als von ihrer stofflichen Beschaffenheit

1) Sur l'écoulement linéaire de diverses substances liquides par les tubes capillaires de verre. — Sur l'écoulement de l'Éther et de quelques autres fluides par des tubes capillaires de verre. — Mémoires de l'inst. Acad. des sciences I. 1816. S. 187, 260.

2) Mémoires de l'Institut 1813—15. S. 328.

Digitized by Google

abhinge. Besonders diese zweite Annahme hat er durch Experimente über das Fließen von Wasser und Alkohol durch Glaskapillaren gestützt, deren Beweiskraft mir schwer zu erschüttern scheint.[1])

Merkwürdig ist, daß Poiseuille selbst in einer früheren Arbeit bereits Material geliefert hat, das sein später gefundenes Gesetz bedroht. Es sind die Beobachtungen aus dem Jahre 1841[2]) über die Randzone in den kleinen Gefäßen lebender Tiere. Diese Randzone ändert sich: sie wird breiter, je höher die Temperatur und je schneller die Stromgeschwindigkeit ist. — Poiseuille betont ausdrücklich, daß in etwas größeren Gefäßen die Blutkörperchen in der Achse und mehr am Rande ziemlich mit gleicher Geschwindigkeit fließen, daß keine gleichmäßige Geschwindigkeitszunahme von Schicht zu Schicht zu sehen ist. In einer Anmerkung[3]) erwähnt er Versuche mit Flüssigkeiten und darin suspendierten Partikelchen, deren Verhalten beim Strömen in Glaskapillaren offenbar nicht vollkommen mit dem des Blutes in den Körperkapillaren übereinstimmte. Dagegen beschreibt er dasselbe wie in Blutgefäßen beim Ausfließen des Saftes von ficus elastica. Er kommt daher in dieser Abhandlung zu dem Schluß, daß die Affinität zwischen Blutflüssigkeit und Gefäßwand eine variable Eigenschaft sein müsse, und ihre Wirkung sich in wechselnde Tiefen des Flüssigkeitsstromes erstrecken könne. Die Bedeutung der Adhäsion, die er später vollkommen streichen zu dürfen glaubte, berücksichtigte er also damals noch in vollem Maße.

Später waren es besonders Helmholtz und v. Piotrowski[4]), die einen Zweifel an der allgemeinen Gültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes aussprachen. Sie wiesen experimentell nach, daß Wasser auf polierten Gold- und Silberflächen gleitet, trotzdem es sie — wenn auch schwer und unvollkommen — benetzt. Helmholtz kam zu dem Schluß, „daß sowohl Fälle vorkommen, in denen der Gleitungskoeffizient der Flüssigkeit gleich Null ist, als solche, wo er von Null verschieden ist, und daß die chemische Beschaffenheit der Wand auf die Bewegung der Flüssigkeiten nicht in allen Fällen einflußlos ist".[5]) In jüngerer Zeit suchte Lewy[6]) die Frage zu entscheiden, ob Blut die lebendige Gefäßwand „benetze" oder nicht, ohne jedoch eine Lösung zu finden. Jedenfalls erschien es ihm keineswegs als selbstverständlich, daß Blut und Gefäßwand genau so aufeinander wirken, wie Wasser und Glas.

1) l. c. — 1816 — S. 199 ff. 226 ff.

2) Recherches sur les causes du mouvement du sang dans les vaisseaux capillaires. — Mémoires des savants étrangers VII, 1841, S. 105. S. 145 ff.

3) l. c. S. 150.

4) Ueber Reibung tropfbarer Flüssigkeiten. — Sitz.-Ber. der k. Akad. d. Wiss. in Wien. Math. nat. Kl. XL. 1860. S. 607.

5) l. c. S. 651, 658.

6) Die Reibung des Blutes. Pflüger's Arch. 65, 1897, S. 450.

Digitized by Google

V.

Experimenteller Beweis gegen die Allgemeingültigkeit des Poiseuilleschen Gesetzes.

Ich selbst habe mich längere Zeit bemüht, die Richtigkeit des Poiseuilleschen Satzes für den speziellen physiologischen Fall zu prüfen. Jedoch ohne Erfolg. Alle Versuche mit wässerigen Flüssigkeiten und verschiedenartigen, den natürlichen Gefäßen möglichst ähnlichen Kapillarröhrchen, aus geronnenem Eiweiß, Gelatine u. a. hergestellt, scheiterten an der Unmöglichkeit, jede Veränderung des Lumens durch Quellungsvorgänge auszuschalten.

Daher mußte der andere Weg beschritten werden, nämlich unter Beibehaltung der unveränderlichen und bequemen Glaskapillaren verschiedene benetzende Flüssigkeiten zu untersuchen und die Poiseuillesche Formel mit den experimentell gefundenen Zahlen zu vergleichen. Hierbei fanden sich bei den drei gut „benetzenden" Flüssigkeiten Wasser, Alkohol und Chloroform Verhältnisse, die mit Sicherheit die Unrichtigkeit der Poiseuilleschen Behauptung nachweisen lassen.

Poiseuilles Formel lautet:

$$Q = \frac{P \cdot D^4}{L} \cdot K$$

oder wenn man statt der in der Zeiteinheit ausströmenden Quantität (Q) die bequemer festzustellende Zeit für das Ausströmen einer beliebig zu wählenden Quantitätseinheit setzt:

$$t = \frac{L}{P \cdot D^4} \cdot k; \qquad \left(k = \frac{1}{K}\right)$$

Dabei soll also k eine nur von Temperatur und der Art der Flüssigkeit abhängige Konstante sein, zumal ein Faktor, der eine Einwirkung von Röhrenwand auf Flüssigkeitsoberfläche ausdrückt, soll darin nicht mehr subsumiert sein.

Meine Versuche habe ich nun in der Art angestellt, daß ich 2 verschiedene Flüssigkeiten je durch 2 verschiedene Röhrchen fließen ließ, und die gefundenen Verhältniszahlen miteinander verglich. Dadurch heben sich alle schwierig zu messenden Größen heraus und die Formel wird sehr einfach:

Flüssigkeit a, Flüssigkeit b, Röhrchen A, B.

$$t_1 = \left(\frac{L}{D^4}\right)_A \cdot \frac{1}{P_1} \cdot k_a \qquad t_2 = \left(\frac{L}{D^4}\right)_A \cdot \frac{1}{P_2} \cdot k_b$$

Digitized by Google

$$t_3 = \left(\frac{L}{D^4}\right)_B \cdot \frac{1}{P_3} \cdot k_a \qquad t_4 = \left(\frac{L}{D^4}\right)_B \cdot \frac{1}{P_4} \cdot k_b$$

$$\frac{t_1}{t_2} = \frac{P_2}{P_1} \cdot \frac{k_a}{k_b}, \text{ also } \frac{t_1}{t_2} \cdot \frac{P_1}{P_2} = \frac{k_a}{k_b}$$

$$\frac{t_3}{t_4} = \frac{P_4}{P_3} \cdot \frac{k_a}{k_b}, \text{ also } \frac{t_3}{t_4} \cdot \frac{P_3}{P_4} = \frac{k_a}{k_b}$$

$$\frac{t_1}{t_2} \cdot \frac{P_1}{P_2} = \frac{t_3}{t_4} \cdot \frac{P_3}{P_4}$$

Läßt man nun, nach dem Prinzip des Ostwaldschen Verfahrens [1]), die Flüssigkeiten unter ihrer eigenen Schwere durch die Röhrchen fließen, und wendet überall bei gleicher Temperatur gleiche Volumina an, so verhalten sich die Drucke P wie die spezifischen Gewichte, infolgedessen müssen auch ihre Quotienten jedesmal bei den gleichen Flüssigkeiten gleich sein, also:

$$\frac{P_1}{P_2} = \frac{P_3}{P_4}$$

So folgt mit Notwendigkeit: $\frac{t_1}{t_2} = \frac{t_3}{t_4}$.

Das muß nach Poiseuille unter allen Umständen gelten, welcher Art die Röhrenwand auch sein mag, so lange nur die Bewegung linear ist (das ist bei niedrigem Druck immer der Fall), und Benetzung eintritt. Wenn diese Gleichung nicht mit den experimentellen Zahlen stimmt, so ist damit nachgewiesen, daß die Faktoren k nicht nur von der Art der Flüssigkeit abhängig sind, sondern daß eine weitere Funktion noch im Spiele ist, eben irgend ein noch schwer scharf zu definierender Einfluß der Röhrenwand auf die Bewegung. —

Die Versuche wurden nach dem Ostwaldschen Verfahren, bei dem jede Ablesung beliebig oft wiederholt werden kann, zum Teil an Röhren, wie sie von ihm angegeben und beim Glasbläser Götze in Leipzig gefertigt werden, zum Teil in selbst ausgezogenen Kapillaren, die aber auch in eine umgebogene Röhre ausliefen, vorgenommen. Die Temperatur war durchgehends 25°, in einem gut regulierten Thermostaten. Die Volumina wurden bei 15° in einer Pipette abgemessen, fast immer 2 ccm. Bei sehr engen Kapillaren mit sehr langer Versuchsdauer wurde auf die Verdunstung, besonders des Chloroforms, Rücksicht genommen, und für die zweite Ablesung stets die Kapillare getrocknet und mit einem neu abgemessenen Volumen beschickt.

1) Ostwald-Luther, Physikochemische Messungen. 1902. S. 260.

Digitized by Google

Tabelle I.

Glaskapillaren*)	Ausflußzeit desselben Volumens in Sekunden			Verhältnis der Ausflußzeiten in Prozenten ausgedrückt		
	Choroform	Wasser	Alkohol	Alk : Chl	W : Chl	Alk : W
Nr. I.	7,6	15,4	23,5	309,2	202,6	152,6
„ II.	34,9	82,0	129,9	372,2	235.0	158,4
„ III.	44,6	107,7	168,7	378,3	241,5	156,7
„ IV.	147,5	363,9	567,7	384,9	246,7	156,0
„ V.	1228,3	3222,5	5066,5	412,5	262,4	157,2

Aus dieser Tabelle ist deutlich zu sehen, daß die Poiseuillesche Gesetzmäßigkeit für Wasser und Alkohol — mindestens im Bereich der 4 letzten Kapillarweiten — gilt, daß sie jedoch beim Chloroform nicht zutrifft. Und daß Chloroform so gut wie die beiden anderen Flüssigkeiten Glas „benetzt", ist nicht zu leugnen.

Was die Zahlen ausdrücken ist Folgendes:

In ganz gesetzmäßiger Weise wird die Strömungsgeschwindigkeit des Chloroforms gegenüber der des Wassers oder Alkohols größer, je enger (und länger) die Kapillare ist. Oder anders formuliert: Je enger die Kapillaren werden, um so mehr macht sich bei Wasser und Alkohol eine aufhaltende, verlangsamende Kraft bemerkbar, die beim Chloroform nicht so wirksam ist. Da nun Chloroform schwerer als die beiden anderen Flüssigkeiten ist, müßte eine Gravitationswirkung zwischen Glas- nnd Flüssigkeitsmasse gerade umgekehrten Erfolg haben; etwaige ähnliche Kräfte molekularer Natur müßten eine größere Annäherung der Werte für Chloroform und Alkohol gegenüber denen für Wasser ergeben, da sich die Anzahl der Moleküle im gleichen Volumen der drei Flüssigkeiten wie 80 : 58 : 18 verhält. Es bleibt somit durchaus nichts anderes übrig, um diese experimentellen Resultate zu erklären, als die Annahme spezifischer Wirkungen zwischen Glasoberfläche und Flüssigkeitsteilchen, die nicht bei allen benetzenden Flüssigkeiten dieselben sind.

VI.

Versuch an überlebenden Froschgefäßen.

Nachdem dies festgestellt ist, ergiebt sich für den Physiologen von neuem die Fragestellung, die seit Poiseuille für erledigt galt:

*) Die Kapillaren Nr. II. und IV. waren an der Innenoberfläche durch Flußsäure angeätzt, was jedoch die Resultate nicht merklich modifiziert hat. — Von Nr. I. zu V. fortschreitend nimmt der Durchmesser der Kapillaren ab, bei IV. und V. auch die Länge zu.

Digitized by Google

Besteht für das Strömen von Blut durch die natürlichen Gefäße dasselbe Gesetz wie für das Strömen von Wasser durch Glaskapillaren?

Einige vorläufige Durchblutungsversuche an abgestorbenen und überlebenden Säugetierorganen ergaben mir kein Resultat. Wegen beschränkter Zeit konnte ich schließlich nur noch einen Versuch am Frosch zur Ausführung bringen, dessen Ergebnisse wenigstens einen Wahrscheinlichkeitsschluß gestatten. Ich präparierte genau nach der Methode von Läwen [1]) ein großes Eskulentaweibchen und durchströmte die hinteren Extremitäten mit verschiedenen Lösungen. Gemessen wurde bei einem Einströmungsdruck von 25 cm Wasserhöhe und einer gleichmäßigen Temperatur von 17,0—17,5° die Ausflußzeit für ein bestimmtes Volumen, nach Tropfenzahl. Da es sehr wesentlich darauf ankam, keinen lokalen Reiz auf die kontraktilen und nervösen Elemente der Gefäßwände auszuüben, wandte ich an:

1. die von Läwen angegebene Lösung, das ist Ringersche Lösung, die 1 % Gummi enthält.

2. Ein Gemisch aus 1/3 defibriniertem Rinderblut und 2/3 Ringerscher Lösung, wie es sich als sehr zweckmäßig und ganz indifferent bei Froschherzdurchspülungen erwiesen hat.

3. Dasselbe Gemisch, in dem nur durch vorheriges Verdünnen mit Wasser und späteres Zusetzen einer natürlich konzentrierteren Salzlösung das Blut lackfarben war.

Lösung 2 und 3 unterschieden sich also in ihrer chemischen Gesamtzusammensetzung garnicht, nur daß die Blutkörperchen in 3 gelöst waren. Jede Bildung von Ödemen, wie es Läwen angibt, konnte ich nicht vermeiden. Jedoch ging ihre Entwicklung sehr langsam vor sich, so daß sie die Ablesungen nicht trübte.

Versuch.

10h 33′: Läwensche Lösung strömt ab		
37′: 10 Tropfen	65″	
39′: 10 „	68″	
umgeschaltet auf „lackfarbenes" Blutgemisch		
42′: Flüssigkeit strömt dunkelrot ab		
45′: 10 Tropfen	368″	374 / 68 Mittel für lackfarbenes Blutgemisch
50′: 10 „	379″	
umgeschaltet auf Läwensche Lösung		
55′: Flüssigkeit strömt farblos ab		
56′: 10 Tropfen	68″	

1) Quantitat. Unters. über Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. LI, S. 416. 1904.

Digitized by Google

Strom abgestellt. Pause (zum Temperaturausgleich frischer Flüssigkeit):

11h 25′: Strom wieder hergestellt, Läwensche Lösung
38′: 10 Tropfen . . . . . 137″
umgeschaltet auf „deckfarbenes“ Blutgemisch
44′: Flüssigkeit strömt dunkelrot ab
46′: 10 Tropfen . . . . . 1040″
12h 0′: 10 „ . . . . . 1152″
umgeschaltet auf Läwensche Lösung
14′: Flüssigkeit strömt klar ab
15′: 10 Tropfen . . . . . 140″

$\frac{1096}{139}$ Mittel für deckfarbenes Blutgemisch

Die drei angewandten Flüssigkeiten wurden bei 25° in einer gewöhnlichen Ostwaldschen Röhre auf ihre Strömungsgeschwindigkeiten geprüft; es fand sich als Ausströmungszeit für das gleiche Volumen:

Läwensche Lösung: 125,3″
lackfarbenes Blutgemisch: 214,3″
deckfarbenes Blutgemisch: 179,1″

Ihr spezifisches Gewicht kann unbedenklich gleich gesetzt werden, somit kann das Verhältnis der Zeiten als das der Reibungskoeffizienten in Glas gelten.

Zusammenstellung:
Tabelle II.

	Verhältnis der Strömungszeiten für gleiche Volumina ausgedrückt in Prozenten		
	lackfarbenes Blutgemisch : Läwensche Lösung	deckfarbenes Blutgemisch : Läwensche Lösung	deckfarbenes : lackfarbenes Blutgemisch
Frosch	550:100	789:100	143:100
Glaskapillare	171:100	143:100	84:100

Diese Zahlen würden eine absolute Inkongruenz des Fließens in den zwei verschiedenen Röhrenarten dartun, wenn nicht immer der Zweifel an der Unveränderlichkeit der Weite bei den überlebenden Gefäßen bestehen bliebe. Immerhin erscheint es gezwungen, anzunehmen, daß das deckfarbene Blutgemisch einen größeren Kontraktionsreiz auf die Gefäßwand ausüben solle, als das ganz gleichartige, nur lackfarbene Gemisch; viel näher liegt es doch, die Reibung der Blutkörperchen an den Kapillarwänden zur Erklärung heranzuziehen, die man ja jederzeit unter dem Mikroskop direkt wahrnehmen kann. Um so bemerkenswerter ist es, daß durch Glaskapillaren das lackfarbene Blutgemisch langsamer fließt; ich habe dies auffallende Faktum an einer zweiten Kapillare nochmals geprüft und in demselben Zahlenverhältnisse bestätigt gefunden.

Digitized by Google

VII.

„Viskosität" und Blutbewegung.

Nach alledem bisher Gesagten ist es leicht, die richtige Stellung zu dem ersten der beiden eingangs erwähnten Probleme zu finden: Welchen Einfluß hat die „Viskosität" auf die Blutbewegung. Ich hoffe, dargelegt zu haben, daß die oft geübte skrupellose Übertragung der Verhältnisse in Glaskapillaren auf den Kreislauf nicht ohne weiteres zugegeben werden kann, so verführerisch auch die Versuchung sein mag, von der Ähnlichkeit des Anscheins auf eine Wesen gleichheit zu schließen. Alle zuverlässigen und verwertbaren Messungen haben bisher nur Anhaltspunkte für die innere Reibung des Blutes geliefert; über die äußere wissen wir noch garnichts. Es hat aber keinen Sinn, nur den einen dieser Faktoren in Rechnung ziehen zu wollen, ohne den andern zu kennen. Denn im physiologischen Geschehen sind immer beide gleichzeitig und ineinandergreifend wirksam. Man darf also nicht schlechtweg auf eine Vergrößerung oder Verminderung der Herzarbeit schließen, wenn man eine langsamere oder schnellere Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in Glaskapillaren festgestellt hat, wie es neuerdings zuweilen geschieht.[1]) Die wenigen Versuche, die überhaupt unternommen worden sind, in der Absicht, eine Identität der Adhäsionswirkung im lebendigen Kreislauf mit der zwischen Wasser und Glas nachzuweisen, sprechen in ihrer Gesamtheit viel mehr gegen als für eine solche. Außer einem bei Lewy[2]) erwähnten Versuch von Zuntz, der ergab, daß Kochsalzlösung etwa viermal so schnell ins Gefäßsystem einfließt, wie Blut — eine ziemlich weit begrenzte Analogie mit der Strömungsgeschwindigkeit in Glas — kann ich nur bei Poiseuille[3]) systematische Experimente über den fraglichen Punkt finden. Er verglich die Beschleunigung oder Verringerung der Strömungsgeschwindigkeit, die Serum durch das Auflösen bestimmter Substanzen in ihm erfährt, und fand Analogien beim Strömen durch Glaskapillaren und durch die Gefäße von Leber, Niere oder Hinterbein frisch getöteter, doch kalt gewordener Tiere. Sieht man aber genauer zu, so findet man, daß wohl im großen ganzen in beiden Fällen entweder eine Beschleunigung oder Verlangsamung eintritt, jedoch der zahlenmäßige

1) Hirsch und Beck, Studien zur Lehre von der Viscosität des lebenden menschlichen Blutes. — D. Arch. f. klin. Med. 69, 1901, S. 503, ib. 72, S. 560. Vergl. auch Krehl, Pathol. Physiologie, II. Aufl. 1898, S. 38 (fehlt in der III. Aufl.)

2) l. c. S. 467.

3) C. R. de l'ac. XVI, S. 60.

Digitized by Google

Grad dieser Veränderung sehr wesentlich differieren kann. So beschleunigte eine 1prozentige Salpeterlösung in Serum die Geschwindigkeit in Glas um 3,9 Proz., in Blutgefäßen um 19,3 Proz., eine 4prozentige Lösung von essigsaurem Natrium in Glas um 1,6 Proz., eine 1,33prozentige in Blutgefäßen um 16 Proz.! 1 Proz. Alkohol verlangsamte in Glas um 0,7 Proz., ½ Proz. Alkohol in Blutgefäßen um 18,8 Proz. Angenommen, die (abgestorbene?) Gefäßwand und die Gefäßweite seien durch die zugesetzten Stoffe unverändert geblieben, so kann der Unterschied zwischen dem Fließen in Glas und Gefäßen kaum drastischer dargetan werden. Ebenso sind Poiseuilles Versuche an lebenden Pferden zu beurteilen, die qualitativ gleiche Resultate ergaben, jedoch nicht rechnerisch zu verfolgen sind, zudem mancherlei Einwürfe gegen ihre Technik zulassen.

Für das physiologische Interesse erübrigt es sich vorläufig noch, der Frage näher zu treten, ob das Poiseuillesche Gesetz für das Strömen von Suspensionen, wie Blut, in Glaskapillaren gilt, ob man die rein physikalische Eigenschaft „innere Reibung" nach dieser Methode feststellen darf. Nach Lewy[1]) und Hürthle[2]) scheint diese Frage bejahend beantwortet zu sein, und soweit ich gelegentlich dafür Anhaltspunkte gewann, kann ich das bestätigen, obgleich Poiseuille[3]) die von ihm beobachtete drängende, stoßweise, keineswegs „lineare" Bewegung der Blutkörperchen in einer Glaskapillare anschaulich schildert und von da an seine Versuche in dieser Richtung abgebrochen hat. Es wird wohl auch hier auf ein bestimmtes Verhältnis der angewendeten Röhrenmaße, das noch speziell durch Größe und Form der Blutkörperchen beeinflußt wird, ankommen.

VIII.

Viskosität und Stoffaustausch.

Die erste Beobachtung von Heffter[4]), daß für das arbeitende Froschherz der Viskositätsgrad der Durchströmungsflüssigkeit von Bedeutung sei, wurde von Albanese[5]) und Trommsdorf[6]) genauer

1) l. c. S. 455—461.

2) Ueber eine Methode zur Best. der Viskosität des lebenden Blutes und ihre Ergebnisse. Pfl. Arch. 82, 1900, S. 435, 436.

3) Rech. exp. sur le mouvement des liquides de nature différente dans les tubes de très-petits diamètres. — Ann. de Chim. et de Phys. 3. Sér. XXI, 1847 S. 106.

4) Arch. f. exp. Path. und Pharm. XXIX, S. 51. 1892.

5) ibid. XXXII, S. 297. 1893.

6) ibid. XLV, S. 71. 1901.

Digitized by Google

verfolgt. Aus ihren Untersuchungen geht mit Sicherheit hervor, daß es bei einer Kochsalz-Gummilösung die physikalischen Eigenschaften sind, die für das Herz die günstigen Arbeitsbedingungen schaffen; denn der Einwand, es könnten chemische Nährstoffe salzartiger oder kolloidaler Natur mit dem Gummi dem Herzen zugeführt werden, ist meiner Meinung nach nicht stichhaltig gegenüber der Tatsache, daß ein ganz scharf bestimmbares Optimum der Konzentration zu konstatieren ist. Trommsdorf hat dann noch speziell festgestellt, daß der Grad der Zähigkeit, der experimentell als Optimum sich ergeben hat, mit derselben Eigenschaft der Blutflüssigkeit, des Serums, übereinstimmt, wie es ja von vornherein zu erwarten war. Denn daß die physikalischen Eigenschaften des Gesamtblutes, die bei unseren Messungsmethoden so wesentlich von den suspendierten Körperchen abhängen, bei dem Stoffaustausch auf dem kleinen Raum einer Zelloberfläche irgendwie auch in Rechnung zu setzen seien, würde nur mit Mühe verständlich werden können.

Die Empfindlichkeit gegen die Viskosität der umspülenden Flüssigkeit ist sicherlich keine spezifische Eigenschaft der Froschherzzelle. Bei Versuchen, die zu anderen Zwecken ausgeführt wurden, kam sie mir an Kaninchenmuskeln vor Augen. Ich entblutete die untere Hälfte eines Tiers und spülte sie von der Aorta her aus. Nahm ich dazu 0,9 proz. Kochsalzlösung, so dauerte die Entfernung des Blutes längere Zeit, die Gewebe, besonders das Bindegewebe, begannen stark zu quellen, die Muskeln starben ab. Bei gleichem Verfahren mit Hinzufügung von 3 Proz. Gummi zur Spülflüssigkeit floß das Blut glatt und schnell vollständig ab, ohne Ödeme der Gewebe und die ganz blutfreien Muskeln waren wie am lebendigen Tiere vom Nerven aus und direkt reizbar. In jüngster Zeit hat André Mayer [1]) die Wichtigkeit der Viskosität für den rein physikalischen Vorgang der Osmose direkt nachgewiesen: Er ließ Salzlösung dialysieren, einmal im unveränderten Zustand, ein zweites Mal mit Zufügung kolloidaler Substanzen. Beide Lösungen zeigten genau dieselbe Molekularkonzentration, dieselbe Gefrierpunktserniedrigung. Trotzdem war die Osmose aus der kolloidalen Lösung in das Wasser ganz bedeutend verlangsamt.

Aus dem Vorstehenden ergibt sich ohne weiteres das physiologische und klinische Interesse, das sich an die Kenntnis des Zähigkeitsgrades der Blutflüssigkeit, der eigentlichen Nährflüssigkeit der

1) Rôle de la viscosité dans les phénomènes osmotiques et dans les échanges organiques. C. R. de la soc. biol. 53, 1901, S. 1138.

Digitized by Google

lebendigen Zellen, knüpfen kann. Es ergibt sich zugleich auch, daß man „Verwässerung“ und „Eindickung“ des Blutes zweckmäßig und exakt niemals am Gesamtblut bestimmen darf; denn ganz zu schweigen von einer Änderung der Oberflächenbeschaffenheit der Blutkörperchen kann eine geringe Variation ihrer Zahl bereits jede Veränderung der Blutflüssigkeit verdecken; daß ganz normaler Weise sehr starke Schwankungen der Blutkörperchenzahl bei unseren Versuchstieren offenbar mehr als beim Menschen vorkommen, ist bekannt genug.[1])

Ein ebenso erheblicher Mißgriff ist es jedoch, wenn man einen Einblick in diese Verhältnisse am Serum zu gewinnen hofft. Die Zähigkeit des Blutplasmas hängt im wesentlichen von seinen Eiweißkörpern ab. Und unendlich zahlreiche Versuche, zumal in früheren Zeiten, haben festgestellt, wie verschieden die bei der Gerinnung aus dem Plasma niedergeschlagenen Mengen Fibrin sind, so daß es kaum eines nochmaligen Hinweises bedürfen sollte. Überdies haben noch speziell Jakobj[2]) und Burton-Opitz[3]) für das Blut mitsamt den Körperchen, André Mayer[4]) für das Plasma eine Abnahme der Viskosität durch die Gerinnung nachgewiesen.

Das Resultat aller bisherigen Erörterungen ist also:

Zurzeit ist die einzige rationelle Art der „Viskositätsmessung im Blute“, die verwertbare Resultate liefert und zu Schlüssen berechtigt, die Messung der Zähigkeit des unveränderten Blutplasmas.

IX.

Die Einheit der Viskosität.

Die Grundlage für die bequemste Methode zur Bestimmung der Zähigkeit einer homogenen wässerigen Flüssigkeit bleibt nach wie vor das Poiseuillesche Gesetz über das Fließen in Glaskapillaren. Ich habe, mißtrauisch geworden, in verschieden weiten Glaskapillaren Wasser bei 0 und 25°, filtriertes Hühnereiweiß, Gummilösung strömen lassen und die Zahlen mit der Poiseuilleschen Formel verglichen; niemals fand ich Abweichungen, die außerhalb der Fehlergrenzen gelegen hätten. Man kann also den Koeffizienten für die

1) Siehe Hermanns Handbuch der Physiologie, IV, 1. 1880. S. 28, 29.

2) Zur Viskosität des Blutes. — Deutsche med. Wochenschr. 1901, Vereinsbeilage S. 63.

3) Vergl. der Viskos. des normalen Blutes etc. Pfl. Arch. 82, 1900, S. 464.

4) Coefficients de viscosité du serum et du plasma normaux. — C. R. soc. biol. 54, 1902.

Digitized by Google

innere Reibung wässeriger Flüssigkeiten durch Vergleich ihrer Strömungsgeschwindigkeiten in Glas tatsächlich bestimmen.

Aus der Poiseuilleschen Formel

$$Q = K \cdot \frac{P \cdot D^4}{L}$$

ergiebt sich:

$$K = \frac{Q \cdot L}{P \cdot D^4}.$$

Diese Konstante K ist von Poiseuille gleich dem Viskositätskoeffizienten gesetzt worden. Andere Autoren sind ihm gefolgt, in neuerer Zeit noch Hürthle[1]). Aber es ist eine unbequeme Größe; wie man sieht, ist sie proportional der Ausflußmenge (Q) in der Zeiteinheit, diese ist aber um so geringer, je zäher, je visköser die Flüssigkeit ist. Also der „Viskositätskoeffizient" nimmt mit zunehmender Viskosität ab. Wiedemann[2]) nahm daher den reziproken Wert $\frac{P \cdot D^4}{Q \cdot L}$ als Zähigkeitskonstante. Hagenbach[3]) definierte sie als „die Kraft, die nötig ist, um zwei Flüssigkeitsschichten von 1 Quadratmeter mit einer Geschwindigkeit von 2 Molekülen pro Sekunde zu verschieben" und drückte sie in Grammen aus.

Schon wegen der oben dargelegten Beschränkung der Richtigkeit der Methode auf wässerige Flüssigkeiten, ebenso aber auch wegen der wässerigen Natur aller tierischen Säfte, empfiehlt es sich für den Physiologen immer nur den relativen Viskositätskoeffizienten zu benutzen: es ist nicht nur am bequemsten, sondern auch am übersichtlichsten, die spezifische innere Reibung des destillierten Wassers als Einheit zu setzen und alle übrigen Werte darauf zu beziehen. Auch dies Maß für den Koeffizienten findet sich bereits vielfach akzeptiert, aber nach meiner Meinung auch noch nicht in brauchbarer Form. Alle Autoren, die mir bekannt sind, beziehen regelmäßig den Reibungswert einer beliebigen Lösung auf Wasser von derselben Temperatur. Da diese aber in den einzelnen Versuchen mannigfach variiert, so hat sich das Resultat ergeben, daß man fast nie die in der Literatur angesammelten Werte miteinander vergleichen kann, sondern stets erst umrechnen muß. Das einzig Sinngemäße ist, daß man ein für allemal die spezifische innere Reibung des destillierten Wassers vom

1) l. c. S. 417.
2) Pogg. Ann. 99, S. 216, 221.
3) Ibid. 109, S. 401.

Digitized by Google

spezifischen Gewicht 1, d.h. von 4° C.. als Einheit setzt und darauf alle Werte bei allen Temperaturen bezieht. Wem es von besonderer Wichtigkeit erscheint, jedesmal mit dem Wasserwert bei der betreffenden Temperatur zu vergleichen, kann ja leicht diese Zahl auch auf die Einheit bezogen ausdrücken, z. B. Wasser von 37° hat die innere Reibung von 0,4. Jedenfalls könnte man sich dann darauf verlassen, daß alle angeführten Zahlenwerte in demselben Verhältnis zu einander wie die tatsächlichen Viskositäten stehen. Ich möchte daher diese Einheit, den spezifischen Reibungskoeffizienten des destillierten Wassers von 4°, im Interesse einer allgemeinen schnellen Verständigung für die Zukunft empfehlen.

Diese Einheit bietet auch praktische Vorteile: Bei Anwendung der so sehr bequemen Ostwaldschen Apparate oder einer seiner Abarten wird ja sowieso stets auf Wasser bezogen und der relative Koeffizient bestimmt nach der Formel:

$$K_1 : K_2 = \frac{s_1 \cdot t_1}{s_2 \cdot t_2} \quad (s = \text{spez. Gewicht})$$

Wenn man nun seine Röhrchen ein für allemal mit Wasser von 4° aicht, wodurch man den Wert t_2 erhält (= T), so lautet die Formel für die Bestimmung beliebiger wässeriger Flüssigkeiten:

$$K = \frac{s \cdot t}{T}$$

Zu messen bleibt also das spezifische Gewicht und die Ausflußzeit für das bei der Aichung gewählte Volumen, beides bei der gewünschten Temperatur.

X.

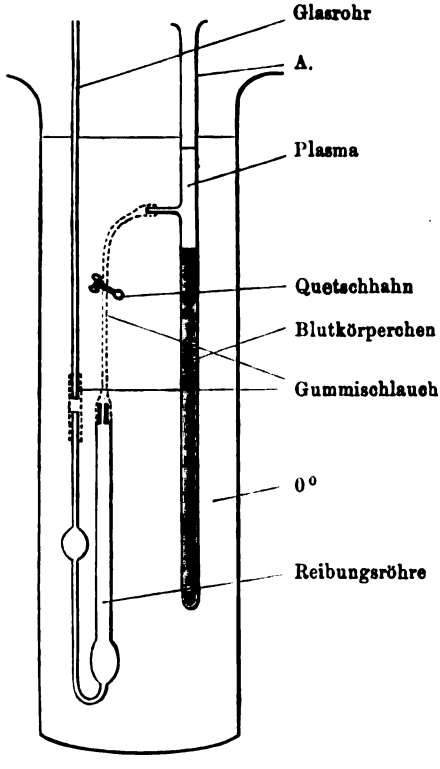
Spezielle Methodik meiner Versuche.

Nach den eben geschilderten Regeln habe ich einige Versuche unternommen, deren Ausführung sich von selbst ergibt.[1]) Doch seien einige Worte über die Gewinnung ganz unveränderten Plasmas gesagt, da mir dessen Studium als Fundament zunächst das wichtigste war: Auf eine stark gekühlte Metallschale floß das Blut aus der Karotis eines Pferdes. Wenn es dem Gefrieren nahe war, wurde es in ein langes Rohr gegossen (A), das in einer genau auf 0° gehaltenen Kältemischung stand. In der Seitenwand des Rohres war senkrecht ein ziemlich enges Ansatzrohr angeblasen, das bereits durch einen Gummischlauch mit der Ostwaldschen Reibungsröhre in Verbindung stand; ein Quetschhahn schloß jedoch noch die Verbindung ab. Bei geschicktem Füllen blieb das seitliche Ansatzrohr völlig

1) Ostwald-Luther, Physiko-chem. Messungen S. 260.

Digitized by Google

frei von Blut, mit Luft gefüllt, und im Laufe einiger Stunden hatten sich die Körperchen vollständig reinlich in den unteren Teil des Rohres gesenkt. Nun wurde der Quetschhahn geöffnet und ein durch eine Marke meßbares Volumen Plasma in die Reibungsröhre überfließen lassen. In derselben Kältemischung wurde die Bestimmung der Strömungszeit durch die Kapillare vorgenommen. Die Menge des in dem Senkungsrohre zurückgebliebenen Plasmas war noch bei weitem ausreichend, um ein kleines Sprengel-Ostwaldsches Pyknometer zu füllen.



Es sei hervorgehoben, daß bei dieser Versuchsanordnung eine Bestimmung nicht so scharf werden konnte, wie bei anderen Temperaturen: die Messung des Flüssigkeitsvolumens in der Reibungsröhre, die ich sonst stets mit Pipetten vornahm; daher fand ich einmal bei einer Doppelbestimmung in zwei verschiedenen Röhren Werte, die um fast 3 Proz. voneinander abwichen, während sonst diese Methodik eine viel präzisere ist.

So erhielt ich bestimmte Werte für unverändertes Plasma, wenn auch bei unphysiologischer Temperatur. Zugleich konnte ich Anhaltspunkte gewinnen, dies letzte Hemmnis endlich einer rationellen Viskositätsmessung auszuschalten. Denn es bedarf weiter keiner langen Begründung, daß für eine Größe, die so abhängig von der Temperatur ist wie die Viskosität, nur ihr Wert bei Körpertemperatur von Interesse sein kann. Es handelt sich also darum, ein gerinnungshemmendes Mittel zu finden, das die Viskosität nicht verändert. Als solches erwies sich das Herudin, daß ich mir aus Blutegelköpfen nach der Vorschrift von Franz[1]) darstellte. Ich erhielt

1) Ueber den die Blutgerinnung aufhebenden Bestandteil des medizin. Blutegels. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. XLIX S. 342 ff. 360, 366. 1903.

Digitized by Google

ein hellgraues, staubfeines Pulver, das ich trocken im Verhältnis 1 : 1000, z. B. 0,02 g auf 20 ccm Blut zusetzte; in dieser Konzentration ein oder zweimal durch das eben der Ader entströmte Blut geschüttelt, verhinderte es absolut sicher die Gerinnung, ohne dabei einen merklichen Einfluß auf die Viskosität zu üben. Ich verglich ein solches Blutegelplasma vom Pferd bei 0° mit Normalplasma desselben Tieres: sein Viskositätskoeffizient 4,38 war fast identisch mit dem Mittelwert aus den beiden Normalbestimmungen: 4,36.

Ich begann dann die innere Reibung einer Reihe Blutplasmen bei 37° zu messen, gab aber die Versuche bald auf, da die Resultate mich eine ziemlich große Schwankungsbreite dieses Faktors bei gesunden Tieren lehrten. Eine Erweiterung der Erkenntnis konnte ich mir daher von fortgesetzen Messungen nicht versprechen. Ich finde mich in Übereinstimmung mit André Mayer [1]), der allerdings mit Oxalatplasma arbeitete; auch er fand bei derselben Tierart Variationen von 1,59 bis 2,29 (bei 40° bezogen auf Wasser von 40°). Er betonte sogar, daß die Sera konstantere Werte anzeigten als die Plasmen.

Ob sich etwa beim Menschen eine größere Gesetzmäßigkeit finden läßt, ob ein bestimmter Zusammenhang mit Nahrungsaufnahme und anderen physiologischen Funktionen festzustellen ist, muß der Zukunft vorbehalten bleiben.

XI.

Zusammenstellung der Resultate.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der Zahlen, die ich fand, wobei ich viele übergehe, die mir nur früher bekanntes neu bestätigten:

daß die Blutkörperchen etwa zwei Drittel bis drei Viertel der Gesamtviskosität verursachen;

daß durch die Gerinnung die Viskosität um ein Siebentel bis ein Drittel abnehmen kann;

daß die sogenannte „Viskosität des Blutes“ an demselben Tier an verschiedenen Tagen recht verschieden befunden werden kann.

---

2) l. c. Compt. rend. soc. biol. 54. 1902.

Digitized by Google

Tabelle III.

Nr.	Tier	Art der Flüssigkeit	Temperatur	Spec. Gewicht bei dieser Temperatur	Viskositätskoeffizient (Wasser von 4° = 1)
1	Pferd I.	Blutplasma	0,0°	1,027	2,40
2	"	Blutserum	0,0°		1,95
3a	Pferd II.	Blutplasma	0,0°	1,032	4,31
3b	"	"	— 0,5°		4,41
4	"	Blutplasma + 0,1% Herudin	0,0°		4,38
5	"	"	37,5°	1,025	1,31
6	"	Blutserum	0,0°	1,031	2,64
7	"	"	37,5°		0,91
8a	Kaninchen I	Blutplasma + 0,1% Herudin	0,0°	1,023	2,11
8b	"	"	0,0°		2,13
9	"	"	37,5°	1,017	0,79
10	Kaninchen II	"	37,0°	1,018	0,79
11	Kaninchen III	"	37,2°	1,014	0,69
12	Kaninchen IV	"	37,2°	1,014	0,69
13		Hühnereiweiß I	0,0°		2,43
14		Hühnereiweiß II	37,0°	1,035	0,89
15		Hühnereiweiß III	37,0°		0,91

Um die Variationen zu zeigen, seien nochmals folgende Zahlen herausgehoben:

Viskositätskoeffizient des Blutplasmas:

	vom Pferd		vom Kaninchen			
bei 37,5°	1,31		0,79	0,79	0,69	0,69
bei 0°	2,40	4,37		2,12		

Wie verschieden auch der Einfluß der Temperatur auf die Veränderung des Viskositätskoeffizienten sein kann, zeigt folgende Zusammenstellung:

Verhältnis der Werte bei 0° zu denen bei 37° in Prozenten ausgedrückt:

	0°	37°
Pferdeplasma:	334	100
Pferdeserum:	295	100
Kaninchenplasma:	268	100

Digitized by Google

XII.

Gefrierpunktsbestimmungen am Kaninchenblut.

Anknüpfend an die soeben gemachte Andeutung, daß die Konstanz physikalischer Eigenschaften bei verschiedenen Tierarten verschieden groß sein könne, möchte ich einige Versuche erwähnen, die ich über die osmotische Konzentration des Kaninchenblutes ausgeführt habe. Beim Menschen gilt eine ganz strikte Konstanz dieser Größe für sicher gestellt. Meine spärlichen, abweichenden Resultate für das Kaninchen würde ich nicht wagen, der überwältigend großen Zahl solcher Messungen an vielen Tieren, besonders aber am Menschen, gegenüberzustellen, wenn sie nicht im Gegensatz zu diesen mit einer fehlerfreieren Methode gewonnen wären. Ich hatte mich gelegentlich anderer Untersuchungen bereits längere Zeit in der Präzisionskryoskopie eingeübt, als ich die Messungen am Kaninchenblut vornahm und war sicher, niemals größere Differenzen bei Doppelbestimmungen als um ganz wenige tausendstel Grade zu bekommen. Dagegen habe ich mich selbst überzeugt, daß man mit der gewöhnlichen Methode der Gefrierpunktsbestimmung in derselben Flüssigkeit Werte erhalten kann, die bis über 80 Milligrade von einander abweichen, je nachdem man das Kältebad, die Unterkühlung usw. nur um mäßige Grade variiert.

Drei vollständig gesunden, gleichmäßig ernährten Kaninchen wurden zur selben Tageszeit ungefähr 20 ccm Blut aus einer Karotidenkanüle entzogen und direkt in dem absolut trockenen, abgekühlten Gefriergefäß aufgefangen, die Gerinnung durch Kälte und Rühren verhindert und ohne Verzug die Gefrierpunktsbestimmung vorgenommen. Der Apparat besaß maschinell betriebene gleichförmige Rührung für Gefriergefäß und Kältebad, einen elektrischen Klopfer zur Erschütterung des Thermometers, zwei Kältebäder, deren zweites die konstante, für die speziellen Versuchsbedingungen vorher ermittelte Konvergenztemperatur —2,7 bis —3,0° besaß; die Korrektur für die Unterkühlung wurde stets berechnet.

Die Gefrierpunkte der 3 Blutarten waren:

			Doppelbestimmung:	
I.	Δ	=	0,479°	0,479°
II.	Δ	=	0,574°	0,574°
III.	Δ	=	0,625°	0,631°

Im dritten Versuch lag zwischen der ersten und zweiten Bestimmung ein Zeitraum von drei Stunden, während deren das Blut im Gefrier-

Digitized by Google

gefäß mit durchbohrtem Stopfen wohl durch Verdunsten etwas konzentrierter wurde.

Lackfarben war das Blut auch nach zweimaligem Frieren niemals geworden.

Ich muß also annehmen, daß die Molekularkonzentration des Kaninchenblutes normalerweise Schwankungen zeigt, die beim Menschen schon als deutlich pathologisch angesehen werden würden. Die gefundene Variationsbreite entspricht ungefähr der einer Kochsalzlösung von 0,78 bis 1,02 Proz.

Dabei bin ich mir jedoch wohl bewußt, daß diesen wie allen Gefrierpunktsbestimmungen der Fehler anhaftet, daß sie die molekulare Konzentration bei 0^0 und nicht die bei 37^0 anzeigen; für eine strenge Gesetzmäßigkeit der Abhängigkeit beider Werte von einander liegt keine Garantie vor. Sie können aber vielleicht mit dazu beitragen, die Bedeutung physikalisch-chemischer Messungen an lebendigen Organismen auf ihr gebührendes Maß zurückzuführen.

Digitized by Google

XVIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

185. Mytolin, ein Eiweisskörper aus Muskeln.

Von

Dr W. Heubner

ehemaligem Assistenten des Instituts.

I.

Die chemische Kenntnis der Eiweißkörper des Muskels ist noch sehr unvollkommen, selbst wenn man nur den Maßstab dessen anlegt, was über die Eiweißkörper des Blutes bekannt ist. Dies ist um so mehr zu bedauern, als ja die Fleischfresser und der erwachsene Mensch große Mengen Muskeleiweiß in ihrer Nahrung aufzunehmen pflegen. Was bisher an Arbeiten über Muskeleiweißkörper vorliegt, ist an Zahl gering, läßt aber auch durchgehends das eingehende Bemühen vermissen, chemisch selbständige Individuen rein zu isolieren, wie es im Blute, im Hühnereiweiß, in der Milch mit vielfacher Arbeit angestrebt und oft erreicht worden ist. Diese Erscheinung findet ihren Grund in der ziemlich großen Schwierigkeit, die Muskelsubstanz zu verarbeiten, weiterhin darin, daß die bisher beschriebenen Körper meist keine hervorstechenden Eigenschaften haben, die ihre Herauslösung aus dem Gesamtgemisch gestatteten. Im folgenden soll ein Körper beschrieben werden, der sich mir beim Arbeiten mit Muskelsubstanz förmlich aufdrängte und dessen Besonderheiten seine Isolierung erleichterten.

Es sei von vornherein bemerkt, daß der Körper aus Fleisch nach Ablauf der Totenstarre gewonnen wurde, daß er wahrscheinlich im frischen Muskel als solcher nicht vorkommt. Er hat die Eigenschaften einer Albuminsäure; bei der Verarbeitung der Preßsäfte von frischen Kaninchenmuskeln habe ich seine Anwesenheit nie bemerkt. Jedoch konnte seine Bildung aus einem andern Eiweiß-

Digitized by Google

körper bei so minimalen Eingriffen beobachtet werden und zudem trat er in so gewaltiger Menge auf, daß er für das Verständnis des Aufbaus der Muskelsubstanz doch in Betracht kommen dürfte. Es ist ja überhaupt sehr die Frage, ob nicht alle Eiweißkörper, die wir im Laboratorium isolieren, bereits aus einem großen Gesamtmolekül im Protoplasma abgespalten sind.[1]) Und speziell für die bereits berührte Frage der Ernährung ist ja das alte Fleisch von größerer Wichtigkeit als das frische.

II.

Wenn man 2—3 Tage altes Pferdefleisch fein zerhackt, mit destilliertem Wasser in der Kälte und unter Thymolzusatz auslaugt, so kann man den Farbstoff des Blutes und die lösliche albuminartige Substanz ziemlich vollständig entfernen. Danach extrahiert auch sehr verdünnte Sodalösung nur recht wenig Eiweiß und zwar globulinartiger Natur. Sehr viel mehr geht in verdünntes Ammoniak über. Am wirksamsten aber erweist sich immer konzentriertere Salzlösung, wie sie schon Kühne angewandt hat; ich gebrauchte 10proz. Kochsalzlösung. In einer solchen Lösung quellen die Muskelstückchen stark auf und geben dabei einen großen Teil ihres Eiweißes her, sodaß eine dicke zähe Flüssigkeit entsteht, die sich nur mit großer Schwierigkeit durch Kolieren und Abpressen ganz grob von den Muskelstückchen trennen läßt. Jedoch gelingt es auch mit diesem Verfahren nie, alle eiweißartige Substanz aus dem Muskelfleisch herauszulösen; nach mehrmaliger Wiederholung geht kein Eiweiß mehr in die Salzlösung über; trotzdem zeigt die starke Schwefelbleireaktion der ungelösten Substanz, daß sie nicht nur in der Hauptsache aus Bindegewebe besteht.

Diese Salzextrakte (und ebenso die ammoniakalischen) enthalten Eiweißkörper, die im wesentlichen zur Klasse der Globuline zu rechnen sind. In ihnen bildet sich jedoch, ohne daß eine besondere Veranlassung erkennbar ist, ein weiterer Körper aus einem Globulin, der andere Eigenschaften hat und **Mytolin** genannt werden mag. Dialysiert man nämlich — immer bei kühler Temperatur und unter Thymolzusatz — die Salzextrakte, so fallen bereits bei einer Konzentration von 2—3 Proz. Kochsalz Flocken aus, die nun nicht mehr in Salzlösungen und nur unvollkommen in Sodalösung,

1) Vergl. E. Reiss, der Brechungskoeffizient der Eiweißkörper des Blutserums. — Hofmeisters Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. IV, — 1904 — S. 152—154.

Digitized by Google

sondern nur noch in verdünntem Alkali (0,5 % Na OH) löslich sind. Durch fortgesetzte Dialyse erhält man dann wirkliches Globulin, das in neutralen Salzlösungen wie in jeder Spur Soda löslich ist. Aber bei weiterem Umfällen durch Kohlensäure und wiederholtes Lösen in ganz verdünnter Sodalösung wandelt sich immerfort ein Teil des Globulins weiter in Mytolin um, und es dauert einige Tage, bis schließlich ein Globulin übrig bleibt, das seine Eigenschaften behält und sie selbst bei wochenlangem Weiterverarbeiten oder Stehenlassen niemals verliert.

Außer durch Dialyse kann man das Mytolin auch durch Neutralisieren der Salzextrakte ausfällen; dabei bleiben die Globuline in der Neutralsalzlösung gelöst. Die Muskelsubstanz enthält wohl noch Spuren Alkali und gibt davon an die Salzlösung geringe Mengen ab, die selbst mit dem empfindlichsten Reagenspapier kaum nachzuweisen sind. Leitet man aber Kohlensäure ein oder gibt eine Spur Essigsäure in die Lösung, so fällt ein sehr massiger grobklumpiger, schleimig-zäher Niederschlag aus; dasselbe beobachtete ich beim Einleiten von Kohlensäure in einen Ammoniakextrakt.

Diesen Niederschlag abzufiltrieren, erwies sich als vollkommen unmöglich, da er in kürzester Frist Papier, Tücher und sogar Siebe mit einem undurchdringlichen leimartigen Überzug verstopft. Doch konnte ich durch möglichst sorgfältiges Neutralisieren, starkes Verdünnen mit etwa 5proz. Kochsalzlösung und häufiges Umrühren ein Senken und Absitzen des Niederschlags erreichen, und ihn dann durch Abhebern und mehrfaches Wiederaufrühren in frischer Kochsalzlösung ziemlich vollständig von der Globulinlösung trennen. Zur weiteren Reinigung löste ich den Niederschlag in einer Lösung, die 0,5 Proz. NaOH und 5 Proz. NaCl enthielt und fällte darin wieder durch Neutralisieren mit Essigsäure. Nach 4—5maliger Wiederholung des Umfällens konnte ich dann wenigstens die alkalische Lösung durch Papier filtrieren, um sie von den durch das Koliertuch durchgegangenen Unreinlichkeiten, Muskelfäserchen usw. zu befreien. Trotzdem brauchte ich für die Filtration der Lösung nach der 6. Fällung des Mytolins aus 10 kg Pferdefleisch (etwa 4 Liter Flüssigkeit) bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer Filter und täglich 2—3maliger Erneuerung eines jeden über drei Wochen Zeit! Aus dieser Bemerkung ergibt sich schon, daß nur bei geeigneter Wintertemperatur: wochenlang anhaltend wenige Grad über 0°, dieser Körper darzustellen ist.

Die Niederschläge werden bei jedesmaliger Umfällung weißer,

Digitized by Google

obgleich sie niemals einen graurötlichen Schimmer verlieren; in alkalischer Lösung haben sie nach ihrer Reinigung einen grünlichen Ton. Sehr deutlich nimmt anfangs die Schwefelbleireaktion des Mytolins ab, und ich glaubte bereits, daß der reine Körper keinen Cystinschwefel mehr enthalten werde; aber etwa von der 10. bis zur 25. Umfällung konnte ich keine weitere Abschwächung der Schwefelbleireaktion erzielen und meine Analysen haben mir gezeigt, daß ein Präparat nach 8maligem Umfällen gleichwenig Schwefel enthielt, wie ein anderes nach 25maligem:

	Mytolin I (25mal umgefällt)	Mytolin II (8mal umgefällt)
Schwefelgehalt der aschefreien Substanz	0,52 % (2 Analysen)	0,55 % (3 Analysen)

Dagegen fand ich bei der Analyse eines Teiles der 3. Fällung des Präparates II übereinstimmend mit der stärkeren Schwefelbleireaktion mehr Schwefel, nämlich 0,84 Proz. im Mittel:

0,3638	Substanz geben	0,0018	Asche	= 0,49	Proz.	
0,8165	„ „	0,0038	„	= 0,47	„	
0,2899	„ „	0,0187	$BaSO_4$	= 0,89	„ S	i.aschefreier
0,6355	„ „	0,0360	„	= 0,78	„ „	Substanz.

Der Versuch, einen beim Umfällen in Lösung bleibenden schwefelreicheren Körper aufzufinden, gelang nicht: die nach der sechsten Fällung des Präparates II überstehende Flüssigkeit war auffallend eiweißreich; ich koagulierte das Filtrat auf dem Wasserbad, wusch den abgeschiedenen Eiweißkörper mit Wasser, Alkohol, Äther und erhielt genug Substanz für Asche- und Schwefelbestimmung; jedoch war, der Schwefelgehalt kaum höher als der des Mytolins selbst, nämlich 0,64 Proz. in aschefreier Substanz.

Für die Analyse wurden 2 Mytolinpräparate aus Pferdefleisch nach dessen vorherigem Auslaugen mit Wasser durch Extraktion mit 10proz. Kochsalzlösung, Ausfällung durch Essigsäure und Reinigung, wie beschrieben, dargestellt; die letzte Fällung wurde auf der Zentrifuge mit Wasser möglichst salzfrei gewaschen, dann mit Alkohol, Äther gewaschen, fein zerrieben und im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ich erhielt folgende Zahlen (der Körper war phosphorfrei):

Digitized by Google

Präparat I (25mal umgefällt).

0,3203	Substanz	geben	0,0031	Asche	= 0,97 %	Asche	
0,2391	„	„	0,4604	CO_2	= 53,04 „	C	in asche-freier Substanz.
			0,1431	H_2O	= 6,76 „	H	
0,2001	„	„	0,3867	CO_2	= 53,22 „	C	
			0,1300	H_2O	= 7,32 „	H	
0,1703	„	brauchen	9,5ccm $^1/_5$n H_2SO_4		= 15,74 „	N	
0,2244	„	„	12,4 „	„	= 15,66 „	N	
0,3169	„	geben	0,0106	$BaSO_4$	= 0,46 „	S	
0,2031	„	„	0,0085	„	= 0,58 „	S	

Präparat II (8mal umgefällt).

0,5383	Substanz	geben	0,0016	Asche	= 0,30 %		0,36 % Asche im Mittel
0,1752	„	„	0,0008	„	= 0,45 „		
0,2057	„	„	0,0007	„	= 0,34 „		
0,1835	„	„	0,3626	CO_2	= 54,11 „	C	in asche-freier Substanz.
0,2639	„	„	0,1656	H_2O	= 7,03 „	H	
0,2763	„	„	0,5466	CO_2	= 54,16 „	C	
			0,1803	H_2O	= 7,33 „	H	
0,2163	„	brauchen	25,0ccm $^1/_{10}$n H_2SO_4		= 16,24 „	N	
0,2773	„	„	32,0 „	„	= 16,21 „	N	
0,4098	„	geben	0,0153	$BaSO_4$	= 0,52 „	S	
0,5144	„	„	0,0234	„	= 0,63 „	S	
0,3455	„	„	0,0128	„	= 0,51 „	S	

Zusammenstellung:

	C	H	N	S	O	Auf Atome berechnetes Verhältnis C : N	Auf Atome berechnetes Verhältnis S : N
Präparat I im Mittel	53,13	7,04	15,70	0,52	23,61	39,5 : 10	0,15 : 10
Präparat II „ „	54,14	7,18	16,23	0,55	21,93	38,9 : 10	0,15 : 10

Die gefundenen Prozentzahlen entsprechen etwa folgender schwefelfreier Grundformel [1])

$C_{39}H_{60}N_{10}O_{12} + H_2O$ für Präparat I
$C_{39}H_{60}N_{10}O_{12}$ „ „ II.

Gemäß dem Schwefelgehalt muß diese Formel mindestens 6mal genommen werden:

$C_{234}H_{360}N_{60}SO_{70} + 6\ H_2O$: Präparat I
$C_{234}H_{360}N_{60}SO_{70}$: „ II

1) Vergl. Schmiedeberg, Ueber die Elementarformeln einiger Eiweißkörper usw. Arch. f. exper. Path. und Pharm. 39 — 1897 S. 2.

Digitized by Google

	I		II	
	Gefunden	Berechnet	Gefunden	Berechnet
C	53,13	53,30	54,14	54,42
H	7,04	7,06	7,18	6,97
N	15,70	15,95	16,23	16,28
S	0,52	0,61	0,55	0,62.

III.

Es mußte von Interesse sein, auch die elementare Zusammensetzung des bei dem Umwandlungsprozeß: Globulin — Mytolin schließlich unverändert zurückbleibenden Globulins zu kennen, das also durch dieselbe 10proz. Kochsalzlösung dem Muskel entzogen war. Dabei blieb zunächst die Frage noch offen, ob dies „Globulin" als einheitlicher Körper aufzufassen sei oder als ein Gemenge; die bisher bekannten Methoden der Trennung eines Globulingemisches, fraktionierte Hitzekoagulation und selbst fraktionierte Salzfällung, sind mit soviel Unzuverlässigkeiten behaftet, daß es nicht angezeigt erscheint, darauf allein eine Unterscheidung verschiedener chemischer Individuen stützen zu wollen. Dazu kommt, daß die Ausbeute an reinem mytolinfreiem Globulin aus der größten im Laboratorium zu verarbeitenden Menge Fleisch (10 kg) bei dem angegebenen Verfahren so gering ist, daß sie eben zu einer Doppelanalyse ausreicht.

Ich nahm daher alles, was aus dem Salzextrakt mit rein globulinartigen Eigenschaften hinterblieb, zusammen und verfuhr folgendermaßen:

War in dem 10proz. Kochsalzextrakt durch Essigsäurezusatz das Mytolin gefällt und hatte sich gut abgesetzt, so wurde die darüberstehende Flüssigkeit abgehebert und zuerst zur Verringerung ihres Volumens abwechselnd in dem von Faust [1]) beschriebenen Verdampfungsapparat bei 21° eingedampft und dialysiert, bis annähernd 2 Liter einer etwa 1 Proz. Salz enthaltenden neutral oder schwach alkalisch reagierenden Flüssigkeit resultierten. Diese Lösung wurde filtriert und gegen fließendes und zuletzt gegen destilliertes Wasser bis zur möglichsten Entfernung aller Salze dialysiert. Der dabei ausfallende Niederschlag wurde abzentrifugiert, in Wasser mit einer Spur Soda gelöst, filtriert, durch Kohlensäure wieder gefällt und dies Verfahren noch zweimal wiederholt; zuweilen kam auch statt oder neben der Kohlensäure Essigsäure zur Anwendung. Bei der dritten Umfällung ging bereits die gesamte Eiweißmasse der

1) Ueber das Fäulnisgift Sepsin. — Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 51 — 1904 — S. 255—256.

Digitized by Google

Lösung in den Niederschlag, das Filtrat war biuret- und chlorfrei. Daher wurde von einer häufigeren Wiederholung abgesehen. Der letzte Niederschlag hatte die allgemeinen Eigenschaften eines Globulins und behielt sie unverändert, auch als ich einmal eine Probe in Soda gelöst, unter Thymolzusatz bei niederer Temperatur vier Wochen lang stehen ließ. Er löste sich in der geringsten Spur Soda auf, ebenso leicht in neutralen und ganz schwach sauren Salzlösungen von etwa 0,5 bis 12 Proz. Na Cl, fiel daraus bei energischer Dialyse wieder aus, ebenso, und zwar restlos, durch Halbsättigung mit Ammonsulfat.

Der dreimal umgefällte Niederschlag wurde nochmals in der eben hinreichenden Menge Soda gelöst, darauf mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt, durch Essigsäurezusatz gefällt, mit Alkohol und Äther auf der Zentrifuge gewaschen und feingepulvert im Vakuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Die zwei analysierten Präparate ergaben folgende Zahlen:

Präparat I.

0,1406	Substanz	geben	0,0011 Asche	= 0,78 %	
0,2239	„	„	0,4175 CO_2	= 51,28 „ C	in aschefreier Substanz
			0,1408 H_2O	= 7,10 „ H	
0,2105	„	„	0,3951 CO_2	= 51,59 „ C	
			0,1351 H_2O	= 7,27 „ H	
0,2008	„	brauchen	11,1 ccm $^1/_5$ u. H_2SO_4	= 15,69 „ N	
0,2200	„	„	12,0 „ „	= 15,44 „ N	
0,2094	„	geben	0,0120 $BaSO_4$	= 0,79 „ S	

Präparat II.

0,3157	Substanz	geben	0,0032 Asche	= 1,01 %	
0,1882	„	„	0,3567 CO_2	= 52,23 „ C	in aschefreier Substanz
0,2286	„	„	0,4403 CO_2	= 53,03 „ „	
			0,1433 H_2O	= 7,02 „ H	
0,0837	„	brauchen	9,2 ccm $^1/_{10}$ u. H_2SO_4	= 15,56 „ N	
0,1484	„	„	16,5 „ „	= 15,57 „ „	
0,3407	„	geben	0,0192 $BaSO_4$	= 0,76 „ S	
0,3732	„	„	0,0199 „	= 0,74 „ „	

Zusammenstellung.

	C	H	N	S	O	Auf Atome berechnetes Verhältnis C : N	Auf Atome berechnetes Verhältnis S : N
Präparat I im Mittel	51,44	7,19	15,57	0,79	25,01	38,5 : 10	0,22 : 10
Präparat II „ „	52,23 53,03	7,02	15,57	0,75	24,03	39,4 : 10	0,21 : 10

Digitized by Google

Die Zahlen für den Kohlenstoff, besonders auch die der Doppelanalysen des Präparates II, zeigen keine hinreichende Übereinstimmung, um die Aufstellung einer Formel zu rechtfertigen; die ziemlich große Wahrscheinlichkeit, daß ein Gemenge vorliegt, verbietet dies ja ohnehin. Jedoch verdient es hervorgehoben zu werden, daß in der Elementarzusammensetzung dieses „Globulins" wohl ebensoviel Kohlenstoffatome auf ein Stickstoffatom kommen wie im Mytolin, daß aber der Schwefelgehalt ein unverkennbar höherer ist; im Mytolin kommen auf ein Schwefelatom etwa 70 Stickstoffatome, in diesem „Globulin" höchstens 50.

(Eine Portion des trockenen Globulinpräparates wurde in 1%-tiger Kalilauge gelöst und 3 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt; in der filtrierten und dialysierten Lösung gab Neutralisation mit Essigsäure keinen Niederschlag; erst größere Mengen Essigsäure bis zur deutlich sauren Reaktion bewirkten Fällung, die nur zum Teil noch in Neutralsalzlösungen, zum andern nur noch in Soda- und Alkalilösungen löslich war. Beziehungen des Globulins zum Mytolin konnten demnach auf diesem Wege nicht gefunden werden.)

IV.

Um eine Orientierung über die Beziehungen der Eiweißkörper zu den bisher bekannten zu haben, ist es zweckmäßig, zunächst die Elemetarzusammensetzung des Muskelfleisches als Ganzes ins Auge zu fassen. Dabei werde ich im Folgenden immer die analytischen Prozentzahlen der Autoren auf Atomzahl umgerechnet anführen, auch wo es, wie beim Muskelfleisch, mit Sicherheit mehrere chemische Körper sind, die gemengt analysiert wurden. Aber die bloßen Prozentzahlen lassen nur mit Mühe einen Überblick gewinnen;[1]) bei allen Berechnungen sind 10 Atome Stickstoff als Einheit gesetzt, der Kohlenstoff ist also stets ein Vielfaches, der Schwefel stets ein Bruchteil davon.

Über die Gesamtmuskelsubstanz liegen aus neuerer Zeit sehr sorgfältige Analysen von A. Köhler[2]) vor, wobei besonders — im Gegensatz zu früheren Autoren — der Fettgehalt des Fleisches in ausgiebigster Weise berücksichtigt nnd ausgeschaltet ist. Die Mittelwerte seiner zahlreichen Analysen ergeben für fett- und glykogenfreies Fleisch:

1) Vergl. Schmiedeberg, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 39, 1897, S. 2.

2) Beitr. z. K. der elementaren Zusammensetzung etc. der Muskelsubstanz verschiedener Tiere. — Zeitschr. f. physiol. Chemie 31, 1900, S. 479.

Digitized by Google

	Auf 10 Atome N	
	Atome C	Atome S
vom Rind	36,8	0,14
» Schwein	37,1	0,16
» Hammel	36,8	0,18
» Kaninchen	36,5	
» Huhn	36,2	0,13
» Pferd	38,0	0,18
Gesamtmittel	36,9	0,16

(Der Glykogengehalt beim Pferd erwies sich viel höher als bei den anderen Tieren. Trotzdem weicht nach Abzug des von Köhler quantitativ bestimmten Glykogens die Kohlenstoffziffer beim Pferd noch von der der anderen Säugetiere auffallend ab).

Ferner ist in seiner Elementarzusammensetzung das Myosin bekannt, ein Eiweißkörper, der ähnlich dem Mytolin aus abgestorbenen Muskeln mit 15proz. Salmiaklösung extrahiert und darauf folgende Dialyse gefällt, aber nicht weiter gereinigt wurde. Das Myosin ist ein echtes Globulin, vor allem leicht löslich in neutralen Salzlösungen. Analysiert wurde ein Präparat von Kühne und Chittenden, 12 weitere aus verschiedenen Muskelarten in Chittendens Laboratorium.[1]) Aus den gefundenen Mittelwerten berechnen sich folgende Atomzahlen:

		Auf 10 Atome N	
		Atome C	Atome S
Myosin v. Kühne		36,6	0,33
Myosin von Chittenden	aus Ochsenfleisch	36,9	0,34
	» Kalb »	36,6	0,33
	» Hammel »	36,9	0.32
	» Fischmuskeln	36,5	
	Gesamtmittel	36,7	0,33

Sonst hat nur noch v. Fürth[2]) einen Eiweißkörper aus Muskeln das Myosinogen, analysiert. Er entblutete Kaninchen und durchspülte sie mit physiologischer Kochsalzlösung; danach enthielt der Preß-

1) Myosin und Myosinosen. — Zeitschr. f. Biologie 25, 1889, S. 358, 360.

2) Ueber die Eiweißkörper des Muskelplasmas. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 36, 1895, S. 249.

Digitized by Google

saft der frischen Muskeln keine höher als 70° koagulierbaren Eiweißkörper, es war sogenanntes „albuminfreies Muskelplasma“. Dies „Plasma“ wurde dialysiert und danach auf 52° erhitzt; das Filtrat vom Koagulum wurde durch Alkohol gefällt, mit Alkohol, Äther gewaschen, getrocknet und bestand nach v. Fürth aus reinem Myosinogen. Die Analyse eines Präparats ergab Werte, aus denen sich folgende Atomzahlen berechnen:

	Auf 10 Atome N	
	Atome C	Atome S
Myosinogen	37,9	0,28

Zusammenstellung:

	Gewonnen aus:	In Neutralsalz und in verdünnter Sodalösung:	Auf 10 Atome N	
			Atome C	Atome S
Muskelfleisch (fett- und glykogenfrei)			36,9	0,16
Myosinogen	frischem Muskelpreßsaft	löslich	37,9	0,28
Myosin	altem Fleisch	löslich	36,7	0,33
Mytolin (vom Pferd)	altem Fleisch	unlöslich	39,2	0,15
Globulin	altem Fleisch	löslich	(39,0)	(0,21)

Myosin und Myosinogen enthalten also auf die gleiche Anzahl von N-Atomen doppelt soviel Schwefel wie die ursprüngliche Muskelsubstanz, das Mytolin dagegen ebensoviel; es unterscheidet sich von ihr, wie von allen andern Eiweißkörpern durch den höheren Kohlenstoff-, oder geringeren Stickstoffgehalt. — Nach der Art seiner Darstellung und der beobachteten Bildung des Mytolins aus einem Globulin könnte man annehmen, das Myosin sei seine Muttersubstanz; dabei müßte sich also ein noch unbekanntes stickstoff- und schwefelreicheres Produkt abspalten. Andrerseits könnte eine Beobachtung v. Fürths [1]) vermuten lassen, daß das Myosinogen mit der Bildung des Mytolins in Beziehung stünde: In einer salzhaltigen Myosinogenlösung erhielt er durch Essigsäure einen Niederschlag, der unlöslich in Salzlösung, schwer löslich in schwachen Alkalien, leicht löslich nur in „starker“ Kalilauge war; es erscheint wahrscheinlich, daß dieser Niederschlag aus Mytolin bestand. Nach den analytischen

1) l. c. S. 246.

Digitized by Google

Zahlen wäre es denkbar, das Myosin und Mytolin gleichzeitig aus dem Myosinogen entstünden: nimmt man nämlich die Zahlen für das Myosinogen 3fach

	Auf 30 Atome N	
	Atome C	Atome S
Myosinogen	113,7	0,84

und die des Myosins doppelt addiert zu denen des Mytolins,

	Atome C	Atome S
Myosin (auf 20 Atome N)	73,4	0,66
Mytolin (auf 10 Atome N)	39,2	0,15
Summa	112,6	0,81

so ergibt sich eine Übereinstimmung, die beachtenswert ist.

Den Zusammenhang dieser vorläufig noch unvermittelten Einzeltatsachen können nur weitere Untersuchungen aufklären, besonders auch das Studium niederer Spaltungsprodukte der einzelnen möglichst rein dargestellten Muskeleiweißkörper.

Digitized by Google

XIX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

186. Pharmakologisches und Chemisches über das Physostigmin.

Von

Dr. W. Heubner,
ehemaligem Assistenten des Instituts.

A. Pharmakologische Versuche.

I. Versuche an Fröschen.

Eine größere Menge Physostigminsalz, die die Firma C. F. Böhringer & Söhne in Waldhof bei Mannheim Herrn Professor Schmiedeberg zur Verfügung gestellt hatte, gab mir Gelegenheit, einige Versuche mit diesem interessanten Gift anzustellen. Seine pharmakologischen Wirkungen sind ja im Großen Ganzen zur Genüge erforscht und ausführlich beschrieben; nur einige bemerkenswerte Einzelheiten bleiben nachzutragen.

An Fröschen kann die Vergiftung, obwohl die nachweisbaren Angriffspunkte des Giftes wenige sind, doch recht vielgestaltig verlaufen. Von dem reinsten wirksamsten Präparat, (Physostigmin. sulf. 1) das mir zur Verfügung stand, riefen 5 mg*) an R. esculenta, subkutan appliziert, stets mit völliger Sicherheit nach einer Stunde absolute Lähmung hervor. Feldfrösche (R. temporaria) sind im Allgemeinen wohl etwas weniger empfindlich gegen das Gift. Neben dieser dominierenden Lähmungswirkung ist aber auch fast regelmäßig, entweder vor oder neben der völligen Lähmung einhergehend, der sogenannte „Fiedelbogenreflex“ und oft ein Schreireflex

*) Da sich herausstellte, daß das Physostigmin ein besonders an Säugetieren außerordentlich scharf dosierbares Gift ist, habe ich meine Lösungen stets nach ihrem Gehalt an reiner Base, nicht an Salz, verglichen; denn das salizylsaure Salz enthält auf 13 Teile 10 Teile Physostigmin, das schwefelsaure auf 12. Alle meine Zahlenangaben beziehen sich daher, wo nicht ausdrücklich anders erwähnt, auf freies Physostigmin.

Digitized by Google

zu beobachten, Erscheinungen also, die auf eine erregende Wirkung auf die motorischen Funktionsgebiete des verlängerten Marks schließen lassen. Größere Dosen, 15 mg, können auch richtige Konvulsionen zu Wege bringen. —

Zweimal bei vergleichender Prüfung von 8 verschiedenen Präparaten sah ich ausgesprochenen Reflextetanus, allerdings bei Präparaten (Physostigmin. salicyl. 1 und 2), deren Reinheit nach ihrer etwas geringeren lähmenden Wirksamkeit zu urteilen zweifelhaft war. Ich möchte aber hervorheben, daß dieser Tetanus sich mir bei diesen Präparaten als etwas unbeherrschbar Zufälliges darstellte: es gelang keineswegs durch Applikation der gleichen oder auch variierter Gaben an einer Reihe von gleichartigen Fröschen ebenfalls Tetanus hervorzurufen. Von etwa 12 Fröschen zeigte nur einer neben den sonstigen Physostigminerscheinungen auch andauernden Tetanus. Einmal (Physost. sulf. D) zeigte ein physostigminvergifteter Frosch bei der ersten Berührung einen ganz eklatanten kurzdauernden Tetanus, der aber nie zu wiederholen war.

Ein anderes, von allen übrigen besonders abweichendes Präparat (salicyls. Physostigm.) rief regelmäßiger Tetanus hervor; es wurde entsprechend den Angaben von Harnack,[1]) wonach das nur lähmende Physostigmin in Äther leicht, das tetanisierende Calabarin in Äther schwer löslich ist, alkalisch mit Äther ausgeschüttelt, um es von dem vermuteten Calabarin zu trennen. Jedoch wider alles Erwarten war der Ätherrückstand noch sicherer tetanisierend, und wurde es bei mehrmaliger Widerholung des Verfahrens immer mehr, so daß man schließlich so sicher wie durch Strychnin mit 1 mg binnen wenigen Minuten Tetanus erzeugen konnte. — Durch Behandeln mit superoxydhaltigem Äther konnte keine tetanisierende Base aus reinem Physostigmin (schwefels. Salz) künstlich erhalten werden. — Zum Vergleich wurde das in der Sammlung des Straßburger Pharmakologischen Instituts unter der Aufschrift „Calabarin" geführte käufliche Präparat untersucht: es zeigte reine, jedoch schwache Physostogmin- und keine Spur einer tetanisierenden Wirkung.

II. Versuche an Säugetieren.

Auch an Säugetieren ist vor Eintritt der lähmenden tötlichen Wirkung stets eine Erregung zu beobachten, wie es ja frühere

1) Harnack u. Witkowski, Pharmakol. Unters. über das Physostigmin und Calabarin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. V., 1876, S. 401, 405 ff.
Harnack, Einige das Physostigmin betreff. pharmakol. u. chem. Fragen, ebenda XII, 1880, S. 334.

Digitized by Google

Autoren bereits hervorgehoben haben. Kaninchen fahren oft wie besessen im Käfig hin und her, und stoßen heftig mit der Nase gegen die Wand, wenn sie durch Annäherung eines Menschen erschreckt werden. Bei schweren Vergiftungen, wenn sie nur nicht in zu kurzer Zeit (wenigen Minuten) zum Tode führen, kommen regelmäßig Krämpfe vor, die bei Hunden besonders ganz und gar epileptischen Anfällen ähneln. Durch Chloroformatmung sind sie sofort, leicht und sicher zu unterdrücken. Kleinere Dosen, 0,02 bis höchstens 0,15 mg pro kg Tier, intravenös injiziert erzeugen an Hunden, Katzen und Kaninchen gleichermaßen die bekannte Peristaltik des Darms, ohne daß bereits an anderen Organen sich Wirkungen bemerkbar machten. Auf dieser Tatsache beruht ja die Anwendbarkeit des Giftes in der Tierarzneikunde als subkutanes Abführmittel. Im Laboratorium habe ich diese unfehlbare und feine Reaktion oft verwandt, um kleine Physostigminmengen zu erkennen.

Nicht so gleichmäßig gestaltet sich die Wirkung auf Skelettmuskulatur und Zentralnervensystem bei den verschiedenen Tierarten, wenigstens nicht bei subkutaner Applikation. Die verschiedene „Empfänglichkeit" für das Gift mag wohl in Differenzen der Resorptions- und Stoffwechselgeschwindigkeit begründet sein: Während Kaninchen subkutan Dosen bis 1,5 mg Physostigmin pro kg Tier sicher vertragen, ohne in Lebensgefahr zu kommen, können Hunde schon durch 0,25 mg pro kg sehr gefährdet und bei Vergiftungen mit 0,5 mg pro kg kaum noch durch anhaltende künstliche Atmung gerettet werden. Intravenös beträgt die binnen wenigen Minuten tötliche Dosis bei Kaninchen 0,4 mg pro kg oder etwas weniger, bei einer Katze fand ich 0,25 mg pro kg.

Die Todesursache bei der Vergiftung ist in erster Linie der Atemstillstand. Das Herz wird erst etwas später gelähmt. Zuweilen schien es mir zweifelhaft, ob nicht die reichliche Sekretion von Schleim in den Bronchien einen einfachen Erstickungstod herbeigeführt habe. Einen solchen Erstickungstod durch Physostigmin an Tauben beschreibt Dannemann. [1])

Die Skelettmuskulatur, die bei Kaninchen oft erst durch größere an die tötliche Grenze reichende Gaben in das charakteristische Flimmern versetzt wird, ist bei Hunden viel leichter affizierbar. Weniger als 0,1 mg pro kg subkutan macht sich bereits, auch wenn es es noch nicht zu den fibrillären Muskelzuckungen kommt, an einer eigentümlichen Steifigkeit aller Glieder bemerkbar, die das

1) Beitr. z. Kenntn. der Wirk. des Physostigmins. Inaug.-Diss. Kiel, 1891.

Digitized by Google

Tier zu einem taumelnden, unbeholfen steifen Gange zwingt; es geht „wie auf Stöcken".

Die oft enorme Totenstarre, die an Physostigminvergiftung gestorbene Tiere zeigen, steht ja im besten Einklang mit den übrigen Tatsachen der Physiologie, wonach kurz vor dem Tod sehr angestrengte Muskeln dies Phänomen stärker zeigen als untätige.

Interessant, wenn auch keineswegs überraschend, ist die Möglichkeit einer raschen schweren Allgemeinvergiftung vom Augenbindehautsack aus: 4 Tropfen einer 3 proz. Physostigminsulfatlösung in das Auge eines Kaninchens geträufelt, riefen nach 15 Minuten große Unruhe und Krämpfe des Tieres, nach 30′ neben stärkster Myosis des einen Auges schwere Lähmung, Schleimsekretion in den Bronchien und heftige fibrilläre Muskelzuckungen hervor. Obgleich die Dosierung ungenau ist, da stets ein Teil der Flüssigkeit aus dem Bindehautsack wieder herausfließt, so müssen doch von den angewandten 6 mg mindestens die Hälfte sehr rasch resorbiert worden sein. Bei schweren Allgemeinvergiftungen vom Blut oder dem Unterhautzellgewebe aus erreicht die Konzentration des Giftes im Augapfel nur selten eine solche Höhe, daß eine Verengerung der Pupillen wahrzunehmen wäre; der Zustand der Pupille kann also beim Physostigmin keineswegs als diagnostisches Merkmal gelten, wie etwa bei Atropin- oder Muskarinvergiftung.

III. Versuche am Menschen.

Die an Tieren so regelmäßig beobachtete isolierte Darmwirkung des Physostigmins bei kleinen Gaben, sowie die Sicherheit, ein einheitliches, höchst wirksames, wohl ganz reines Präparat in Händen zu haben, veranlaßten mich die Frage aufzunehmen, ob das Gift unter Umständen als subkutanes Abführmittel am Menschen Verwendung finden könne. Es sind, besonders von chirurgischer Seite, ab und zu vereinzelte Versuche in dieser Richtung veröffentlicht worden, die jedoch nie so überzeugend und ermutigend ausgefallen sind, daß sich das Mittel allgemeinen Eingang verschafft hätte. Auch meine Resultate sind nicht einheitlich, da beim Menschen die Empfänglichkeit der Darmmuskulatur für Reize individuell wohl recht verschieden ist; ja mir scheint fast der Schluß berechtigt, daß bei trägem Stuhlgang eben eine herabgesetzte Erregbarkeit der Darmmuskulatur die Ursache ist. Vor allem ist auch beim Menschen sehr darauf zu achten, daß das Gift nach dem Körpergewicht dosiert werde, da recht geringe Differenzen der Dosis bereits einen großen Unterschied der Wirkungsintensität bedingen können.

Digitized by Google

Ich begann mit Selbstversuchen, bei denen es natürlich dahingestellt bleiben muß, ob und wie weit eine psychische Erregung der Darmperistaltik im Spiele gewesen sein kann. Jedoch hatte ich vor Anwendung der wirksamen Dosen bereits mehrere Versuche mit kleineren Dosen hinter mir, bei denen trotz des gleichen erwartungsvollen psychischen Zustandes die Wirkung ausgeblieben war. Ich fand für mein Gewicht von 78 kg die Dosis von 1 mg Physostigmin subkutan als wirksam, während noch die Hälfte ganz ohne Wirkung blieb; diese Dosis entspricht 0,013 mg Physostigminum purum und 0,015 mg des reinsten Physostigminum sulfuricum Böhringer (1. oder A.) pro kg.

Die Tage vor und nach den Versuchstagen hatte ich regelmäßig einmal täglich des Morgens Stuhlgang, ebenso an den Versuchstagen. Am 13. und 20. Januar 1905 nachmittags $5^h\ 30'$ ließ ich mir durch Herrn Dr. Schwenkenbecher von der medizinischen Klinik in Straßburg je 1,2 mg Physost. sulf. subkutan am Arm einspritzen, das eine Mal in 0,60-, das andere in 0,12 proz. Lösung. Nach 15 bis 25 Minuten trat ein leichtes Schwindelgefühl, Unbehagen, leichter Schweiß im Gesicht, kurz ein eben angedeuteter Nauseazustand ein, ähnlich dem bei leichtester Nikotinvergiftung, der jedoch nicht bis zu eigentlicher Übelkeit und Brechreiz führte, mich auch an Umhergehen und Beschäftigung nicht hinderte. Nach 30 Minuten waren deutlich Darmbewegungen zu spüren, es stellten sich Flatus und Stuhldrang ein, der nach 40 (im zweiten Versuch 65) Minuten zu einem sehr reichlichen Stuhl führte. Nach fünfviertel bis anderthalb Stunden war der körperliche Zustand wieder absolut frei und normal, nur blieben leise Darmbewegungen noch eine Zeitlang fühlbar. Puls und Atmung blieben während der ganzen Versuchsdauer unverändert, Schmerzen im Leibe waren nicht vorhanden.

Zu weiteren Versuchen stellte sich mir liebenswürdiger Weise Herr Dr. A. F. zur Verfügung:

31 Jahr alt, 65 kg schwer, leidet an Stuhlträgheit.

1. Versuch: 14. I. morgens die letzte reichliche Entleerung.
16. I. morgens 8^h: 10 g Rizinusöl innerlich,
nachmittags $2^h\ 45'$: wenig, ganz ungenügender Stuhl,
$2^h\ 50'$: Puls 102,
$3^h\ 0'$: 1,0 mg Physost. sulf. subkutan,
$3^h\ 10'$: Puls 88,
$3^h\ 15'$ bis $3^h\ 45'$: Nauseazustand, der bis zu ausgesprochenem Brechgefühl führte.
leichter Schwindel hält an.
$4^h\ 10'$: Reichliche Stuhlentleerung.

Digitized by Google

2. Versuch: am 17. I. 2h 45′: 1,2 mg Physost. sulf. subkutan.
2h 48′: Beginnender Schwindel und Nausea,
2h 58′: Übelkeit, Brechreiz, Stuhldrang,
3h 08′: Mäßig viel fester Stuhl entleert,
3h 10′: } Starke Nausea,
bis 3h 20′: }
3h 25′: Beginnende Erholung,
3h 40′: Fast vollständig erholt.

Wie in diesen Versuchen die geringe Erhöhung der Dosis von 1,0 auf 1,2 mg schon zu deutlich verstärkten Symptomen führte, trat das noch mehr hervor bei einem Versuch an einer Dame, bei der die Dosis von 1,2 mg in Folge ihres leichteren Gewichts bereits zu viel heftigeren Vergiftungserscheinungen führte:

Frl. L., 26 Jahr alt, 48 kg schwer, leidet dauernd an Stuhlträgheit.
12. IV. 2h nachmittags: Letzter Stuhlgang,
14. IV. 4h 05′: 1,2 mg Physost. sulf. subkutan,
4h 25′: Beginnende Übelkeit, Schwindel, leichter Stuhldrang,
4h 30′: Starker Stuhldrang, mäßig reichliche Entleerung,
4h 33′: Starker Schwindel, Brechreiz.
4h 38′: Erbrechen,
4h 50′: Reichliches Erbrechen,
5h 15′: Beginnende Erholuug,
5h 30′: Völlige Erholung,
6h 35′: Stuhlentleerung,
8h 50′: Stuhlentleerung.

Herr Dr. Schwenkenbecher hatte im Einverständnis mit Herrn Professor v. Krehl die Güte, ähnliche Versuche an der medizinischen Klinik in Straßburg vorzunehmen und mir die Ergebnisse zu überlassen; seine Resultate sind größtenteils negativ gewesen. Im ganzen wurden 6 Versuche an 5 Kranken, und zwar durchweg an Frauen vorgenommen:

I. Frau G.
am 20. I. 5h 35′ nachmittags: 1,2 mg Physost. sulf. subkutan, keinerlei Wirkung.

II. Frau O. 58 Jahr alt, 49 kg schwer, Myelitis.
am 19. I. 5h 15′ nachmittags: 0,8 mg Physost. sulf. subkutan, keinerlei Wirkung.

III. Dieselbe.
am 20. I. 12h 45′ mittags: 1,2 mg Physost. sulf. subkutan. Etwas Schwindel, Hitze im Kopfe, mehrere Stunden lang Abgehen von Winden.

Digitized by Google

IV. L. H. 25 Jahr alt, 43 kg, Nierenblutung.
am 21. I. 6h nachmittags: 1,2 mg Physost. sulf. subkutan,
6h 15′: Schwindel, leichte Übelkeit,
7h 00′: { Schweiß, Hitzegefühl, Schwindel, Übelkeit, Pulsverlangsamung (von 84 auf 56),
Kein Stuhl, keine Blähungen

V. E. G. 39 Jahr alt, 56 kg schwer, Tuberkulose, Obstipatio chronica.
am 22. I. 05. 10h 30′ vormittags: 1,4 mg Physost. sulf. subkutan,
11h 00′: { Schwindel, Kopfdruck, Übelkeit, Erbrechen, profuser Schweiß,
7h 30′ nachmittags: Geringer fester Stuhl unter mäßigen Leibschmerzen.

VI. F. M. 24 Jahr alt, 50 kg schwer, Magengeschwür, starke Obstipation.
am 22. I. 10h 30′ vormittags: 1,4 mg Physost. sulf. subkutan. Mäßiger Schwindel, geringes Eingenommensein des Kopfes.
1h 30′ mittags: reichliche Stuhlentleerung.
23. I. 1h 30′ nachts: reichliche Stuhlentleerung.

Die Behandlung habitueller Obstipation mit Physostigmin erscheint demnach völlig aussichtslos. Jedoch ist es nicht ausgeschlossen, daß bei geeignet ausgewählten Fällen, wo eine innerliche Applikation Schwierigkeiten macht, bei Bewußtlosen, kleinen Kindern, in der Chirurgie nach Darmoperationen, die Darmwirkung des Physostigmins mit Vorteil und ohne Bedenken zur Anregung der Darmperistaltik verwertet werden kann. 0,015 mg Physostigminum sulfuricum pro kg dürfte nie zu unangenehmen Erscheinungen (Erbrechen etc.) führen. Eine große Annehmlichkeit liegt in dem schnellen Eintritt der Physostigminwirkung und dem damit verbundenen schnellen Abklingen etwa aufgetretener unerwünschter Symptome.

IV. Schicksale des Physostigmins im Organismus.

Eine Gewöhnung an Physostigmin tritt nicht ein: Ein Hund von 10 kg erhielt 9 Tage lang täglich einmal, 8 weitere Tage täglich zweimal 2 mg Physostigmin subkutan; jede Injektion hatte eine etwa 1½ Stunden dauernde mittelschwere Vergiftung zur Folge, mit Muskelzittern, Speichelfluß, Aufregung und — mit seltenen Ausnahmen — Kotentleerung. Keines dieser Symptome zeigte eine merkbare Abschwächung. Am 18. Tage wurde die zweimalige Dosis

Digitized by Google

auf 2,5 mg erhöht; am 19. Tage auf 3 mg; die Symptome steigerten sich, besonders die Geschwindigkeit ihres Eintritts. 1 mg rief am 19. Tage mit derselben Deutlichkeit fibrilläre Muskelzuckungen hervor, wie am ersten.

Der eben geschilderte Versuch gab Gelegenheit, zu prüfen, ob unverändertes Physostigmin in den Harn übergehe. Bei Körpern, die in so kleinen Dosen tötlich sind, hat es naturgemäß Schwierigkeiten, sie nach dem Durchgang durch den Organismus wiederzufinden. Diesem Hunde waren in einem Zeitraum von 19 Tagen 60 mg Physostigmin einverleibt worden. Der Harn wurde gesammelt, täglich morgens mit Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbad auf etwa ein Drittel seines Volumens eingedampft. Die Gesamtmasse des eingeengten Harns betrug schließlich 5 Liter; er wurde in dem von Faust[1]) beschriebenen Verdampfungsapparat bei 55° auf 1 Liter eingeengt, danach mit Natronlauge genau neutralisiert und ganz zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde mit Alkohol extrahiert, filtriert, der Alkohol im Verdampfungsapparat bei 40° verjagt. Der sirupöse Alkoholrückstand löste sich in Wasser mit saurer Reaktion. Die Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, danach mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht und wieder mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther blieb größtenteils emulgiert, die Emulsion wurde von der klaren wässerigen Lösung getrennt und mit schwach salzsaurem Wasser ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung wurde auf dem Wasserbad eingedampft und gab einen sehr geringen Rückstand I. Die von der Ätheremulsion getrennte alkalische Flüssigkeit wurde danach noch mit Chloroform ausgeschüttelt, das sich besser absetzte; es wurde mit Wasser gewaschen und auf dem Wasserbad abgedunstet. Der Rückstand II wurde mit einer Spur Salzsäure im Wasser gelöst.

Der Kot des Hundes wurde täglich auf dem Wasserbad getrocknet, die Gesamtmenge zerstoßen und möglichst pulverisiert, das feine Pulver wurde durch ein Sieb von Haaren, Knochen und groben Kotstücken getrennt. Dies Kotpulver wurde mit Äther extrahiert, die Hauptmenge des Äthers abdestilliert, der ölige Rückstand mit schwach salzsaurem Wasser geschüttelt. Es bildete sich eine Emulsion, die durch Filtration als klare wässerige Flüssigkeit erhalten werden konnte. Der Rand dieses Filters färbte sich beim Eintrocknen blaßrot (Rubreserin?). Die wässerige saure Lösung wurde mit Äther

1) Über das Fäulnisgift Sepsin. — Arch. f. experimentelle Pathol. u. Pharm. Ll, 1904, S. 255 ff.

Digitized by Google

geschüttelt, danach alkalisch gemacht, und wieder mit Äther und auch noch mit Chloroform ausgeschüttelt. Äther und Chloroform wurden gewaschen, vereinigt und abgedampft, der Rückstand III löste sich in Wasser mit neutraler Reaktion.

Die drei Rückstände wurden auf ihre Wirksamkeit am Tier geprüft, III am Katzen-, I und II am Kaninchendarm. I und III zeigten keinerlei Wirkung, während der Rückstand II an seinen Wirkungen als physostigminhaltig erkannt werden konnte:

Einem Kaninchen von 2 kg wurde im Kochsalzbad bei 37° der Darm bloßgelegt, und in die Jugularvene die Hälfte (2 ccm) der Auflösung des Rückstandes II injiziert. Sofort sehr erschwerte und verlangsamte Atmung, fibrilläres Muskelzucken am Masseter und an den Bauchmuskeln. Nach 4 Minuten Beginn von starken, krampfhaften Darmbewegungen, nach 5 Minuten Tod des Tiers durch Atemstillstand. Fibrilläres Muskelzucken und Darmkrämpfe dauern noch nach dem Atemstillstand an.

Ein weiterer Teil der Lösung (1/2 ccm) wurde einem Hunde von 5 kg subkutan appliziert: nach 15 Minuten steife hölzerne Muskelbewegungen, stellenweise Muskelflimmern: nach 30 Minuten dasselbe anhaltend, leises Zittern und schwerfällige, langsame Bewegungen; die Reflexerregbarkeit erschien etwas erhöht.

3 Tropfen derselben Lösung wurden einem Kaninchen mit gleich großen Pupillen ins rechte Auge geträufelt; nach 15 Minuten: deutliche Myosis rechts; nach 1 Stunde: starke Myosis rechts, der Pupillendurchmesser betrug etwa ein Drittel des linken; nach 4 Stunden: Myosis rechts noch immer deutlich.

Es wurden also von 60 mg applizierten Giftes schätzungsweise 2 mg aus dem Harn wieder isoliert. Danach ist es zweifellos, daß das so sehr leicht angreifbare Physostigmin doch zum Teil unverändert den Organismus passiert. Es erscheint auch unwahrscheinlich, daß bei subkutaner Applikation etwa ein so großer Teil des Giftes direkt den Nieren zugeführt wurde, ohne vorher mit Nerven-, Muskel- oder Drüsengewebe in Berührung gewesen zu sein.

Bei Fröschen beobachtete ich zuweilen nach Physostigminvergiftung eine Blaufärbung des Harns, die man wohl auf Bildung des sogenannten Physostigminblaus, eines Abbauproduktes, zurückführen dürfte. Beim Schütteln mit Chloroform ging der blaue Farbstoff in das Chloroform über. (Physostigminblau geht ebenfalls aus alkalischem Wasser in Chloroform über.)

Hervorzuheben ist noch, daß die Physostigminvergiftung in allen Fällen an Warmblütern rapid abläuft. Selbst nach schwersten Vergiftungen ist nach anderthalb Stunden stets der Normalzustand

Digitized by Google

wieder hergestellt. Das Gift wird offenbar sehr schnell mit dem Harn ausgeschieden. Diese Geschwindigkeit der Ausscheidung, die an die des Curarins erinnert, konnte noch in einem besonderen Versuche deutlich gemacht werden:

Unter Beobachtung des Darms im Kochsalzbad bei 37° wurden einem Kaninchen von 2 kg in kurzen Zeiträumen kleine Gaben Physostigmin ins Blut injiziert; Darm vor dem Versuch in Ruhe.

10^h 30′:	0,05 mg	stellenweise einige mäßig starke Darmbewegungen,
40′:	0,1 „	dasselbe,
50′:	0,1 „	dasselbe,
		53′: Stuhlentleerung; fortgesetzt kräftige Peristaltik,
11^h 00′:	0,1 „	dasselbe,
10′:	0,1 „	
		14′: Atmung etwas röchelnd, 128 in der Minute. Kein fibrilläres Muskelzucken; Puls an den sichtbaren Darmarterien gezählt: 240,
		20′: Röcheln hört auf,
25′:	0,1 „	
40′:	0,15 „	sehr lebhafte Peristaltik,
		42′: Puls 220,
		43′: Atmung 180,
		57′: Atmung 175,
		59′: Puls 190, Darm in Ruhe,
12^h 0′:	0,7 „	Sofort heftige Krämpfe der Körpermuskulatur, Darm wird weiß (blutleer), fest kontrahiert,
		Atmung erschwert und stockend,
		4′: Atemstillstand. Überall fibrilläres Muskelzucken, heftige Darmbewegungen,
		5′: Herzstillstand.

Dieselbe Dosis von 0,7 mg, die auf 70 Minuten verteilt nicht die geringsten bedrohlichen Erscheinungen machte, tötete als Einzeldosis das Tier binnen 4 Minuten.

V. Verhalten von Physostigminderivaten im Organismus.

Von den bisher bekannten Spaltungsprodukten des Physostigmins fallen am meisten durch ihre hervorstechende Farbe und die Leichtigkeit ihrer Bildung in die Augen das Rubreserin, schöne rote Nadeln, und das Physostigminblau, ein tiefblauer amorpher Körper. Da sie beide im Gegensatz zum Physostigmin in Äther un-

Digitized by Google

löslich sind, jedoch löslich in Wasser, Alkohol, Chloroform, so lassen sie sich leicht rein darstellen, zum mindesten physiologisch rein, das heißt frei von Physostigmin und von dem als Nebenprodukt abgespaltenen Methylamin. Dann lösen sich beide Körper mit neutraler Reaktion sehr leicht in Wasser. Das Rubreserin ist vollständig ungiftig. Da die Versuche früherer Autoren, wenigstens in dem Umfang wie sie publiziert vorliegen, über diesen Punkt nicht ganz ausreichend erscheinen, möchte ich dafür Belege nennen:

Ein Hund von 11 kg erhielt 20 mg Rubreserin subkutan, ohne irgend welche Wirkung. Dreiviertel Stunde später 60 mg (3 ccm) subkutan, ebenfalls ohne irgend eine Veränderung.

Ein Kaninchen von 2 kg mit bloßgelegtem Darm im Kochsalzbad bei 37° erhielt 40 mg Rubreserin (2 ccm) auf einmal intravenös, ohne irgend welche Darm- oder allgemeine Wirkung. — Nach einer Stunde wurde das Tier getötet. Der aus der Blase entleerte Harn sah dunkelgrün aus, nach einigen Minuten an der Luft braun. Er wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, es entstand eine braunrote Chloroformlösung; beim Filtrieren färbte sich das Filter stellenweise blau (Physostigminblau?); ebenso wurde beim Abdampfen des gewaschenen Chloroforms ein Teil des Rückstandes blau, die Hauptmasse war braunrot. Diese wurde in wenig Chloroform gelöst und in Petroläther eingetragen: es fielen die roten Kristallnadeln des Rubreserins aus.

Das Physostigminblau ist an Säugetieren auch ungiftig, wenigstens in kleinen Dosen:

Einem Kaninchen von 2,15 kg wurde intravenös Physostigminblau injiziert

12h 15′: 1,5 mg
16′: 1,5 „
20′: 3,0 „
22′: 3,0 „
25′: 3,0 „
} insgesamt 12 mg binnen 10 Minuten

32′: Tier losgebunden, absolut normal; ebenso die nächsten 3 Stunden.

Dagegen hat das Physostigminblau eine ausgesprochene allgemein lähmende Wirkung auf das Froschherz:

Von demselben Präparat, das am Kaninchen geprüft wurde, erhielt am selben Tage eine große Esculenta

12h 40′: 3,5 mg subkutan,
1h 00′: Nichts Abnormes,
3h 00′: Frosch absolut gelähmt,
Herz bloßgelegt: Atrien schlagen kräftig und regelmäßig, Ventrikel pulsiert ganz schwach und peri-

Digitized by Google

staltisch in mittlerer Stellung zwischen Systole und Diastole,

6h 00′: Absoluter Herzstillstand.

Von einem anderen Präparat, dessen Lösung ins Kaninchenauge geträufelt ganz wirkungslos war, lähmten 6 mg eine Temporaria in 1 Stunde, nach 20 Stunden wurde der Frosch tot gefunden. Ein drittes Präparat, 4 mg, lähmte eine kleine Eskulenta bereits nach 15 Minuten, nach 40 Minuten Herz bloßgelegt: Matte und langsame Pulsation.

An allen diesen Fröschen waren bei der Sektion Leber, Darm, Niere, Blase und Harn blau gefärbt.

Es scheint mir nach meinen Versuchen, daß dem Physostigminblau neben der Herzwirkung eine direkt lähmende auf das Zentralnervensystem zukommt. Denn der Verdacht, es könnte die schnelle Lähmung durch beigemengtes unverändertes Physostigmin bedingt sein, muß abgelehnt werden, man müßte denn an 90 Proz. „Verunreinigung" annehmen wollen; die lähmende Physostigmindosis ist kaum kleiner als die angewandten Substanzmengen betragen. Vor allem aber müßten am Kaninchen irgend welche Andeutungen einer Physostigminwirkung aufgetreten sein.

Die Herzwirkung des Physostigminblaus konnte ich mit Sicherheit in mehreren Versuchen am isolierten Froschherzen nachweisen, und zwar besteht sie in einer wenig charakteristischen allgemein depressiven Einwirkung auf die Herzfunktion:

Esculenta-Herz im Williams-Apparat von Albaneseseher Lösung durchflossen.

10h 55′: Puls = 18 i. d. M., absolute Kraft = 61 cm Wasserhöhe
11h 10′: „ = 17 „ „ „ „ = 62 „ „
11′: etwas 0,2 proz. Lösung von Physostigminblau der Nährflüssigkeit beigemischt,
13½′: blaue Farbe erreicht das Herz,
14′: Puls = 14 i. d. M.,
17′: absolute Kraft = 62 cm Wasserhöhe,
23′: Puls = 12 i. d. M.,
28′: „ = 11 „ „ unregelmäßig,
30′ bis 38′: Normalflüssigkeit strömt durch das Herz, Zustand derselbe
39′: Nährflüssigkeit mit etwa 0,1 Proz. Giftgehalt beginnt durch das Herz zu strömen,
40′: absolute Kraft = 40 cm Wasserhöhe,
41′: Puls = 24 i. d. M., sehr klein,
43′: Herzstillstand in mittlerer Stellung.

Die aufgezeichnete Kurve gab im wesentlichen nur eine geringere Pulszahl im Anfang, eine immer mehr absinkende Pulshöhe gegen Ende der Vergiftung an.

Digitized by Google

B. Chemische Versuche.

I. Übersicht der bereits bekannten Tatsachen.

Um die Chemie des Physostigmins haben sich hauptsächlich Eber[1]), Ehrenberg[2]) und Petit und Polonovsky[3]) Verdienste erworben.

Eber stellte fest, daß bei 1/4 stündigem Erhitzen von Physostigmin mit Traubenzucker und Soda auf dem Wasserbad unter Petroläther (ebenso bei längerem Kochen einer neutralen Physostigminlösung) ein Körper entsteht, der in seinen Löslichkeitsverhältnissen und den meisten Reaktionen dem Physostigmin gleicht, nur am Tierversuch sich als wirkungslos erweist: „Inaktives Physostigmin". Die Lösung dieses Körpers zeigte eine viel größere Tendenz sich zu röten als die des wirksamen Physostigmins.

Ehrenberg erhitzte Physostigmin mit 10 proz. Kalilauge im Wasserstoffstrom und erhielt bei fortgesetztem Luftabschluß eine in Äther lösliche Base Eserolin. Diese ging sofort bei Luftzutritt in das rote Rubreserin über.

Hält man diese beiden Beobachtungen zusammen, so darf man wohl daraus den Schluß ziehen: Die „inaktive Base" Ebers war Eserolin: Beide Autoren ließen in der Hitze Alkali und Reduktionsmittel bei Luftabschluß einwirken und erhielten einen ätherlöslichen, sehr leicht rot werdenden basischen Körper.

Ehrenberg fand weiter, daß neben Eserolin Kohlensäure und Monomethylamin abgespalten wird, bei Gegenwart von Ammoniak als Methylharnstoff. Petit und Polonovsky fanden ebenfalls Kohlensäure und Monomethylamin bei der Zinkstaubdestillation; daneben trat eine flüssige Base, ein neutrales Öl und eine phenolartige Substanz auf, nur die letzte durch Kristallisation und Schmelzpunkt von 107° einigermaßen charakterisierbar.

Aus allen vorliegenden Befunden ergibt sich für Physostigmin $C_{15}H_{21}N_3O_2$ folgendes Konstitutionsbild:

$$CH_3NH — CO — NH — C_{13}H_{15}N — OH.$$

Für die Bildung des Eserolins und Rubreserins gelten nach Ehrenberg folgende Formeln:

---

1) Neue Beitr. z. Kenntn. der chem. u. physiol. Eigentümlichkeiten des Physostigmins. — Pharmazeut. Zeitung 1888. — Referat siehe Pharmazeut. Jahresbericht 1888, S. 358.

2) Über Alkaloide der Calabarbohnen. Verh. der Vers. deutsch. Naturf. und Ärzte, Nürnberg, 1893, II, naturwiss. Abteil. S. 102.

3) Etude sur l'ésérine. — Bull. de la Société chimique de Paris. III. Serie, 9, 1893, S. 1008.

Digitized by Google

$$\underset{\text{Physostigmin}}{C_{15}H_{21}N_3O_2} + H_2O = CO_2 + CH_3NH_2 + \underset{\text{Eserolin}}{C_{13}H_{18}N_2O}$$

$$\underset{\text{Eserolin}}{C_{13}H_{18}N_2O} + O_2 = \underset{\text{Rubreserin}}{C_{13}H_{16}N_2O_2} + H_2O$$

Reines Rubreserin in neutraler Lösung ist beständig. In alkalischer Lösung geht es leicht in Physostigminblau über; nach Ehrenberg soll sich vor dem Übergang in den blauen Körper ein brauner „Bruneserin" bilden; nach meinen Beobachtungen ist das ein seltener Fall, obgleich auch ich den Umschlag Braun in Blau gesehen habe. Meistens jedoch entsteht nach der roten erst die blaue Farbe und diese geht dann in ein Braungelb über, das sich nicht weiter verändert. Die Menge isolierbaren Physostigminblaus, die sich aus einer gewissen Menge Rubreserin bildet, ist soweit ich es beurteilen kann, stets gering. Der Körper hat eine sehr große Färbekraft und teilt schon in kleiner Menge der Lösung eine intensive blaue Farbe mit. Auch feste Körper, organische und anorganische Kristalle können durch sehr geringe Beimengungen schön blau gefärbt werden. Vielleicht darf in diesem Zusammenhang auf den Befund hingedeutet werden, den Petit[1]) 1871 in wenigen Worten mitteilt, wonach er beim Eindampfen von Physostigminsulfat mit Ammoniak Kristalle von Physostigminblau erhielt; dieser Befund ist weder von ihm noch von anderen Autoren seitdem widerholt worden.

So ist auch über die chemische Natur des Physostigminblaus nichts bekannt; noch weniger über die aus ihm durch Alkali entstehenden braunen Produkte, die in Lösung grünlich fluoresziieren.

II. Bildung des Eserolins.

Die geschilderte Einwirkung von Reduktionsmitteln in alkalischer Lösung auf das Physostigmin hat eine hohe praktische Bedeutung. Bei der technischen Darstellung des Giftes und seiner Salze ist besonders darauf zu achten, daß die Bilduug von Eserolin verhindert wird. Schon Eber beklagte sich darüber, daß von den Fabriken im Laufe der Zeit immer schönere, jedoch weniger wirksame Präparate geliefert worden seien.

Ich habe verschiedene Reduktionsmittel auf Physostigmin, meist in alkalischer Lösung, wirken lassen und am Tierversuch die Herabsetzung der Wirksamkeit des Giftes geprüft. Durch Behandeln mit Zink und Einleiten von Wasserstoff in die alkalische oder neu-

1) Journal de Pharm. et de Chim. 4. Sér. XIII, 1871, S. 327.

Digitized by Google

trale Lösung bei Wasserbadtemperatur, ebenso durch Hydrazin in alkalischer Lösung bei 37° und unter Luftabschluß ließ sich die Wirksamkeit des Physostigmins bedeutend abschwächen. Doch sind die Versuchsbedingungen nicht scharf anzugeben, bei augenscheinlich gleichem Verfahren kann die Abschwächung einmal gering, ein ander Mal sehr erheblich sein.

Von mehreren Versuchen sei der folgende angeführt: 0,5 g salizylsaures Physostigmin (davon 0,5 mg pro kg intravenös, 2 mg pro kg subkutan tötlich für Kaninchen!) wurde mit schwefelsaurem Hydrazin in Wasser gelöst, mit Paraffin überschichtet und danach mit überschüssiger Natronlauge versetzt. Die Mischung blieb 3 Tage bei 37° stehen. — Darauf wurde die wässerige Lösung mit einer Pipette unter dem Paraffin aufgesogen, sofort unter Äther fließen lassen und ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen und bei 37° eingetrocknet: 0,2 g alkalisch reagierender Rückstand.

Der Rückstand wurde unter Schwefelsäurezusatz in Wasser neutral gelöst, wobei er sich sofort dunkelrot färbte. Wenige Minuten nach der Auflösung unternahm ich folgende Versuche:

Kaninchen von 1,9 kg erhält

11h 54′: 3,3 mg des Rückstandes intravenös,
12h 4′: 3,3 „
9′: 6,6 „
12′: 6,6 „
15′: Tier losgebunden, sitzt sofort aufrecht, bewegt sich spontan wie ein normales. Geringe Schlaffheit der Glieder.

Kaninchen von 2,3 kg erhält

12h 40′: 30 mg des Rückstandes subkutan,
1h 20′: Tier absolut normal,
3h 15′: „ „ „

Jede Spur einer Physostigminwirkung war also verschwunden.

Übrigens läßt sich auch ohne Luftabschluß die Bildung von Eserolin aus Physostigmin neben Rubreserin nachweisen: Behandelt man eine Physostigminlösung längere Zeit mit Kalilauge, so wird allmählich alles Physostigmin zerstört; man erkennt es daran, daß beim Schütteln mit Luft die rote Rubreserinfarbe keinen dunkleren Ton mehr annimmt. Dann läßt sich aus der tiefroten Lösung mit Äther eine farblose Base ausschütteln, die unwirksam ist.

Faßt man alle chemischen und pharmakologischen Befunde zusammen, so hat man als mögliche Verunreinigungen der Physostigminpräparate zu unterscheiden:

1) Calabarin, in Äther schwer lösliche, tetanisierende Base,
2) Eserolin, in Äther leicht lösliche, unwirksame Base,
3) eine in Äther leicht lösliche tetanisierende Base.

Digitized by Google

Nach den Resultaten meiner Untersuchungen müßten die Physostigminpräparate pharmakologisch auf ihre Reinheit geprüft werden, bevor sie in den Handel kommen.

III. Spaltung des Physostigmins in alkalischer Lösung.

Durch Herstellung möglichst einfacher Reaktionsbedingungen suchte ich die allmähliche Aufspaltung des Physostigminmoleküls zu verfolgen, insonderheit die Bedingungen der Bildung des Rubreserins und Physostigminblaus näher abzugrenzen. Die beiden Körper müssen als Basen betrachtet werden, obwohl sie sich ohne Säurezusatz neutral in Wasser lösen: sie lassen sich beide aus alkalischer wässeriger Lösung mit Chloroform ausschütteln und treten nach dem Ansäuren in das Wasser zurück, das Physostigminblau mit seiner prachtvollen roten Fluoreszenz.

Stellt man sich aus einer Lösung von schwefelsaurem Physostigmin durch genaue Ausfällung der Schwefelsäure mit Barytwasser eine wässerige Lösung des reinen Alkaloïds her, so bildet sich in dieser Lösung auch bei 3tägigem Durchleiten von Luft und Sauerstoff, ebenso bei gleichzeitigem Erwärmen auf 80—90° nur Rubreserin; die Flüssigkeit wird tiefdunkelrot und verändert sich weiter nicht. Beim Schütteln mit Chloroform geht Rubreserin ins Chloroform über, aber ohne Alkalizusatz nur eine sehr geringe Menge. Beim Eintrocknen, Eindampfen, längere Zeit fortgesetztem Kochen dieser, Rubreserin, Methylamin und Kohlensäure enthaltenden wässerigen Lösung treten weitere Veränderungen ein. Es bilden sich Physostigminblau und braune, nicht näher definirbare amorphe Produkte, die zusammen ein schwärzliches, grünliches oder bräunliches Aussehen haben. Nur einigemal konnte ich nach Behandeln solcher dunkler Lösungen mit Tierkohle, nachfolgender Extraktion der Rückstände mit Alkohol und völligem Trocknen im Vakuum in der amorphen braunen Hauptmasse verstreut farblose, sehr zerfließliche, zackig oder sternförmig angeordnete Kriställchen bemerken, deren Isolierung jedoch nur in sehr geringer Menge (einige Zentigramm) mit Hilfe ihrer etwas geringeren Löslichkeit in Alkohol gelang.

Die Kristalle blieben beim Eindampfen der schließlich fast farblosen wässerigen Lösung in verfilzten, schnell zerfließenden Nadeln zurück, beim Eindampfen der alkoholischen in sternförmig angeordneten abgerundeten regulären Formen; sie fielen durch Ätherzusatz aus der alkoholischen Lösung kristallinisch aus. Sie hatten keinen Schmelzpunkt, bräunten sich bei 170° und waren bis 240° ganz verkohlt. Mit sorgfältig ausgeglühtem Natronkalk erhitzt, ließen sie

Digitized by Google

Lakmus stark bläuende Dämpfe entweichen. Eine Lösung der Kristalle in Wasser, die ein paar Tage im verschlossenen Gläschen gestanden hatte, nahm einen stark aromatischen Geruch (ähnlich dem Benzaldehyd) an. Pharmakologische Wirkungen konnte ich bei einem Versuch am Kaninchen mit 40 mg Substanz nicht bemerken, ebensowenig mit 10 mg an einer Esculenta. Es gelang mir nicht eine größere Menge dieser Kristalle zu erhalten. Bei der großen Zersetzlichkeit des Physostigmins laufen stets mehrere Reaktionen neben einander her, besonders aber drängt die sehr starke Tendenz zur Bildung der braunen unkristallisierbaren Oxydationsprodukte alle anderen bald in den Hintergrund, und dies um so mehr, je längere Zeit bei größeren Substanzmengen die einzelnen Operationen, Filtrieren, Abdampfen, in Anspruch nehmen.

Die braun, grün oder sonst gefärbten amorphen Massen ließen sich durch Kochen mit Zinn und Salzsäure stets in farblose Lösungen überführen; nach Entfernen des Zinns mit Schwefelwasserstoff entstand jedoch augenblicklich wieder die ursprüngliche braune Färbung.

IV. Aufspaltung des Physostigmins durch Säuren.

Da die Spaltung des Physostigmins durch Alkalien so sehr leicht zu chemisch schwer charakterisierbaren Produkten führt, versuchte ich die Aufspaltung durch Säure. Zunächst handelte es sich um die Feststellung, ob Säuren und unter welchen Bedingungen das Physostigminmolekül energisch angreifen. Als Kriterium benutzte ich wieder den Tierversuch, der gerade bei dem so scharf dosierbaren Physostigmin leicht quantitativ zu gestalten ist. Ich kochte schwefelsaures Physostigmin mit Schwefelsäure am Rückflußkühler eine gewisse Zeit, neutralisierte mit festem Barythydrat und Barytwasser genau und prüfte eine abgemessene Menge des Filtrats durch intravenöse Injektion am Kaninchen. Dabei ergab sich

nach mehrstündigem Kochen mit 1 proz. Schwefelsäure: Volle Wirksamkeit,

nach 3stündigem Kochen mit 10 proz. Schwefelsäure: Starke Abschwächung, doch noch merkliche Wirksamkeit,

nach 7stündigem Kochen mit 20 proz. Schwefelsäure: Völlige Vernichtung jeder Wirksamkeit.

2 g Physostigminsulfat wurden mit 250 ccm 20 proz. Schwefelsäure 7 Stunden am Rückflußkühler gekocht, dabei färbte sich die Flüssigkeit schwach gelblich, später blaß bläulich violett. Davon wurden 150 ccm mit starker Salzsäure versetzt (um ein Eintreten alkalischer Reaktion zu verhüten) und die Schwefelsäure durch Zusatz

Digitized by Google

von festem Barythydrat ausgefällt. Das salzsaure, bariumchloridhaltige Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand mit Alkohol extrahiert; der Alkohol ebenfalls abgedampft. Der Rückstand war braun gefärbt, doch durchweg kristallinisch, verfilzte Nadeln. Er wurde in Wasser gelöst, mit Tierkohle gekocht, der Rückstand des Filtrats bestand aus 0,07 g fast farbloser Kristalle. Sie zeigten bis 300° keinen Schmelzpunkt, gaben ein in büschelförmigen Nadeln kristallisierendes platinchlorwasserstoffsaures Salz, doch in zu geringer Menge.

Der Rest von 100 ccm der ursprünglichen Lösung wurde ohne Salzsäurezusatz mit Barythydrat vollständig neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, in überschüssiger heißer verdünnter Schwefelsäure aufgeschwemmt und filtriert. Das Filtrat ließ beim Neutralisieren mit Ammoniak einen spärlichen gelblichen Niederschlag fallen. Er wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Salzsäure gelöst. Beim Eindampfen hinterblieben kleine Prismen neben amorphem Rückstand. Dieser Rückstand wurde in Wasser gelöst und unter Alkalizusatz mit Essigäther ausgeschüttelt; eine Base ging über, die beim Abdampfen des Essigäthers in farblosen Kristallen zurückblieb. Sie war in Wasser sehr leicht mit alkalischer Reaktion löslich, ebenso in Essigäther, etwas in Alkohol, kaum in Äther und Petroläther. Mit Platinchlorid bildete sie reguläre Formen, doch in zu geringer Menge.

Zahlreiche Versuche, diese Körper in charakterisierbarer Menge durch Quecksilber oder auch Bleifällung zu isolieren, scheiterten daran, daß sofort nach dem dabei notwendigen Alkalizusatz sich die schon mehrfach erwähnten braunen Zersetzungsprodukte in großen Mengen bildeten; auch die Anwendung einer Kohlensäureatmosphäre bei allen Prozeduren konnte das nicht hintanhalten, ebensowenig das Einführen von Zinnchlorür in das Reaktionsgemisch. — Alkaloidreagentien, besonders Kaliumquecksilberjodid gaben keine Fällung mit einer zersetzten Physostigminlösung.

Wandte ich zur Neutralisation der Schwefel- (oder Salz-) säure nach der Zerstörung des Giftes Ammoniak an, sodaß das Salz in Lösung blieb, so fielen aus der Lösung reichliche bräunliche Flocken aus, die abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet an Gewicht ein Drittel des angewandten Physostigmins betrugen. Diese amorphe braun-violette Masse war nur in konzentrierten Säuren löslich und nicht kristallisiert zu erhalten.

Indessen blieb mir zu eingehenderen Versuchen mit diesem sehr resistenten Produkte keine Zeit.

Digitized by Google

XX.

Bemerkungen über den Pankreasdiabetes.

Zur Abwehr gegen Eduard Pflüger

von

O. Minkowski.

In neuester Zeit beschäftigt sich auch E. Pflüger mit dem experimentellen Pankreasdiabetes. Pflüger liebt es bekanntlich in seinen Arbeiten die Untersuchungen anderer Autoren einer strengen Kritik zu unterziehen. Und so konnte es nicht ausbleiben, daß er auch gegen meine im Jahre 1888 mit v. Mering begonnenen und später von mir allein fortgesetzten Untersuchungen [1]) manches einzuwenden fand.

Solange es sich nur um andere Deutungen von Beobachtungen und andere Auffassungen von Tatsachen handelte, habe ich der Versuchung leicht widerstehen können, auf diese Einwände etwas zu erwidern. Strittige Fragen, klären sich mit der Zeit, und im Widerstreit der Meinungen reift die Erkenntnis! Die Wertschätzung persönlicher Verdienste wird stets eine ungleiche bleiben; sie ist für die Sache auch von untergeordneter Bedeutung. So durfte ich es getrost der Zeit überlassen zu entscheiden, wessen Anschauungen inbezug auf den Pankreasdiabetes die richtigen seien.

Auch als Pflüger andeutete, das Auftreten des Diabetes nach der Pankreasexstirpation sei nur eine Folge der durch das Ungeschick des Operateurs verursachten Nebenverletzungen, als er noch im Jahre 1904 die Überzeugung aussprach, daß die totale Exstirpation des Pankreas, wenn sie „von der geübten Hand eines guten Chirurgen in schonendster Weise“ ausgeführt wird,[2]) keinen Diabetes

1) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31, 1893.

2) Pflüger, Über die im tierischen Körper sich vollziehende Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 103, S. 66, 1904.

Digitized by Google

zur Folge haben würde, fühlte ich mich nicht veranlaßt, dagegen Einspruch zu erheben. Ich kannte meine Versuche besser als Pflüger und durfte warten, bis dieser sich selbst von den Wirkungen der Pankreasexstirpation überzeugt haben würde — was ja auch nach Jahresfrist[1]) schon geschehen ist.

Im übrigen bin ich einer Überzeugung durch bessere Gründe durchaus zugängig. Und insofern, als auch ungerechtfertigte Angriffe zu neuen Untersuchungen und neuen Fragestellungen Anlaß geben können, sah ich sogar — wie Lüthje[2]) — die Arbeit Pflügers „als eine anregende und zur Selbstkritik anspornende" an. Ich gestehe gerne, daß es die Publikationen Pflügers waren, die mich veranlaßt haben, mein Interesse nach langer Pause wieder dem Pankreasdiabetes zuzuwenden. Aus äußeren Gründen war es mir leider bis vor kurzem nicht möglich, diese Arbeit in wünschenswertem Umfange aufzunehmen. Jetzt hoffe ich in absehbarer Zeit neue Untersuchungen veröffentlichen zu können. Dann werde ich voraussichtlich Gelegenheit haben, den sachlichen Einwänden Pflügers mit sachlichen Gründen zu begegnen.

Die neueste Publikation Pflügers[3]) bringt indessen einige mich persönlich betreffende Behauptungen, die ich unmöglich bis zu jenem Zeitpunkte unerwidert lassen kann, wenn ich mich nicht Mißdeutungen aussetzen will.

Dahin gehört zunächst die Äußerung Pflügers,[4]) daß „die von Minkowski ausgeführten Exstirpationen des Pankreas im strengsten Sinne auch keine totale waren". Ich muß diese Behauptung als eine nicht auf Kenntnis von Tatsachen beruhende, sondern nur auf Trugschlüssen aufgebaute Vermutung, nachdrücklichst zurückweisen.

Ein Trugschluß ist es z. B., wenn Pflüger meint, daß „das Auftreten von Polyphagie und Polydipsie die Unvollständigkeit der Exstirpation beweise." Ich glaube ganz gern, daß Pflüger und einige andere Autoren, die nur solche Hunde gesehen haben, die nach der Totalexstirpation des Pankreas ausnahmslos in kurzer Zeit zugrunde gingen, bei diesen Tieren Polyphagie und Polydipsie vermißt haben. Kein Kliniker wird sich darüber wundern! Denn auch der diabetische

1) Pflüger, Ob die Totalexstirpation des Pankreas mit Notwendigkeit Diabetes bedingt. Ibid. Bd. 106, S. 181. 1905.

2) Lüthje, Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 106, S. 165. 1904.

3) Pflüger, Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. Zweite Auflage, Bonn 1905.

4) l. c. S. 481.

Digitized by Google

Mensch verliert unter solchen Umständen den Appetit. Auch ich habe selbverständlich in vielen Fällen, in welchen die Tiere an peritonitischen Entzündungen und Eiterungen krankten, die Gefrässigkeit vermißt, wie ich dies ausdrücklich erwähnt habe und wie dieses Pflüger auch zitiert.[1]) Aber unter den mehr als 100 Pankreasexstirpationen, die meinen Untersuchungen zugrunde lagen, habe ich auch solche Tiere gesehen, die selbst nach der Totalexstirpation noch eine auffallende Polyphagie und Polydipsie an den Tag legten. Daß es nach partieller Exstirpation leichter gelingt, die Tiere bei gutem Allgemeinbefinden und damit bei besserem Appetit zu erhalten, hatte ich auch schon zur Genüge betont.

Sicher verbürgt wird die Vollständigkeit der Pankreasexstirpation nur durch die Methode der Operation. Wer Gelegenheit gehabt hat, einer meiner Pankreasexstirpationen beizuwohnen, wird darüber nicht im Zweifel gewesen sein, daß ich das Organ vollständig „strictissimo sensu" exstirpierte. Ich bedaure sehr, daß ich nicht in der Lage war, Herrn Geheimrat Pflüger persönlich davon zu überzeugen. Es war nicht meine Schuld.[2])

Herrn Pflüger mag es genügen, daß das von mir befolgte Operationsverfahren genau das gleiche war, wie es jetzt im physiologischen Institute zu Bonn geübt wird, und wie es Witzel[3]) — allerdings 12 Jahre nach mir — auf Wunsch von Pflüger noch einmal ausführlich beschrieben hat.

Es ist aber auch kein Zufall, daß unsere Operationsmethoden übereinstimmen. Denn die wesentlichsten Momente, auf welche es bei der Operation ankommt, hatte ich in meiner Publikation im Jahre 1893 zur Genüge hervorgehoben. Ich bin allerdings, wie es scheint, in meiner Darstellung noch nicht ausführlich genug gewesen, und Viele, die meine Versuche später wiederholten, haben meine Vorschriften nicht genügend befolgt.

---

1) l. c. S. 481.

2) Es mögen etwa drei Jahre sein, da sagte ich gelegentlich zu dem Assistenten am Bonner physiologischen Institut Herrn Prof. Dr. Schoendorff: „Pflüger schreibt so viel über den experimentellen Diabetes. Er sollte doch erst einmal einen Hund sehen, dem das Pankreas vollständig entfernt ist. Ich bin gerne bereit, falls er es wünscht, von Köln nach Bonn herüberzukommen, um dort einige Hunde zu operieren." Ich weiß nicht, ob Herr Geheimrat Pflüger von meinem Anerbieten Kenntnis erhalten hat. Ich wartete jedenfalls vergeblich auf die Aufforderung, und erfuhr erst nach längerer Zeit, daß Pflüger sich mit Herrn Prof. Witzel in Verbindung gesetzt hatte, und daß dieser für ihn Pankreasexstirpationen an Hunden ausführte.

3) Witzel, Die Technik der Pankreasexstirpation beim Hunde. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 106, S. 173. 1905.

Digitized by Google

Aber für einen so erfahrenen Chirurgen, wie es Herr Prof. Witzel ist, scheinen meine Angaben doch genügt zu haben.

Tatsächlich unterscheidet sich das von Witzel beschriebene Verfahren von dem meinen nur in zwei Punkten:

1. ich operierte ohne Gesichtsschleier,
2. ich bediente mich nicht der Kocherschen Kropfsonde.

Da mir das Instrument damals nicht bekannt war, so gebrauchte ich anfangs ein ähnlich konstruiertes, welches ich mir selbst hatte anfertigen lassen. Später zog ich es vor, mit den geschlossenen Branchen einer besonders sorgfältig gearbeiteten und an den Rändern geglätteten anatomischen Pinzette die Drüsenläppchen von den Gefäßen wegzuschieben. Ich hatte so den Vorteil, mit der Spitze der Pinzette das mir von einem Assistenten mit einer anderen Pinzette entgegengereichte Ende eines dünnen Fädchens fassen und auf diese Weise gleich die Ligaturen um die Gefässe führen zu können, ohne an der Drüse selbst zu zerren. Überhaupt vermeide ich es so viel als irgend möglich, am Pankreas selbst zu manipulieren, und ich lege Wert darauf, das Pankreas in einem Stücke zu entfernen, um auch nicht die kleinsten abgerissenen Läppchen in der Bauchhöhle zurückzulassen.

Herrn Prof. Witzel ist es nicht unbekannt gewesen, daß sein Verfahren sich mit dem meinigen vollständig deckte.[1]) Um so auffallender ist es, daß Pflüger die Zuverlässigkeit meiner Operationsmethode bezweifeln konnte.

Auf unzutreffenden Schlußfolgerungen beruhen auch die Äußerungen von Pflüger über meine bei Vögeln ausgeführten Pankreasexstirpationen. Doch würde es zu weit führen, wenn ich auch auf diese Frage hier ausführlich eingehen wollte.

Dagegen muß ich schon hier gegen ein weiteres Vorgehen von Pflüger Verwahrung einlegen: Meine Angaben über die Größe der maximalen Zuckerausscheidung bei reiner Fleischnahrung — Quotient D : N — bezogen sich ausdrücklich auf Tiere, denen das Pankreas vollständig exstirpiert war, und bei welchen komplizierende Eiterungen nicht bestanden. Pflüger unterzieht diese Angaben einer abfälligen Kritik. Er stützt sich dabei aber nur auf Versuche an Tieren, die nach der Totalexstirpation an Wundeiterungen zugrunde gingen, oder bei denen nach partieller Pankreasexstirpation erst mit der nachträglichen Verödung des zurückgebliebenen Pankreasrestes ein allmählich an Intensität zunehmender

---

1) Wenn Witzel es unterlassen hat, in seiner Publikation meinen Namen zu nennen, so geschah es, — wie er mir selbst sagte — nur aus dem Grunde, weil er es als allgemein bekannt vorausgesetzt hat, daß ich diese Operation schon erfolgreich ausgeführt hatte.

Digitized by Google

Diabetes auftrat. — Pflüger nennt das den „Sandmeyerschen Pankreasdiabetes". Solche Versuche sind, wie ich besonders hervorgehoben hatte, für die Entscheidung der hier inbetracht kommenden quantitativen Verhältnisse durchaus nicht geeignet. Im übrigen wird diese Frage an der Hand von weiteren Untersuchungen noch zu diskutieren sein.

Mit größtem Nachdruck aber muß ich es zurückweisen, wenn Pflüger in seiner Polemik mir Ansichten zuschreibt, die genau das Gegenteil von dem darstellen, was ich behauptet habe:

So schreibt Pflüger:[1])

„Weil die totale Exstirpation des Pankreas immer von dauernder Glykosurie gefolgt ist, was bei der partiellen Exstirpation nicht der Fall ist, hat Minkowski die Lehre aufgestellt, daß es sich um zwei wesentlich verschiedene Krankheiten handle. Die vorübergehende Glykosurie ist eine traumatische Neurose, die nach Totalexstirpation eintretende aber eine auf chemischer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels ruhende Erkrankung, welche allein den Namen Diabetes verdient. Dieser Auffassung haben sich die ersten Autoritäten auf diesem Gebiete, wie E. Hedon und J. Thiroloix, auf das entschiedenste angeschlossen. Daß die nach partieller Exstirpation auftretende Glykosurie nicht als traumatischer Diabetes aufgefaßt werden darf, ist von mir bewiesen worden. Die erste Unterscheidung Minkowskis der beiden Krankheiten ist also unzulässig. — Es ist ferner eine Verleugnung der Wahrheit," sagt Pflüger „wenn man nicht zugeben will, daß alle nur denkbaren Übergänge von der vorübergehenden zur dauernden Glykosurie vorkommen. Ebenso gewiß ist, daß nach totaler Exstirpation des Pankreas keine einzige Stoffwechselstörung vorkommt, welche nicht auch nach partieller Exstirpation schon beobachtet worden ist. Die durch Pankreasexstirpation erzeugte Gesundheitsstörung ist also immer dieselbe Krankheit, aber von verschiedener Intensität."

Und dann weiter auf Seite 499:

„O. Minkowski betrachtete die nach partieller Exstirpation des Pankreas auftretende Glykosurie als eine traumatische, und zwar durch Nervenreizung bedingte, wie sie durch chirurgische Verletzung jedes Organes veranlaßt werden kann. Nach O. Min-

1) l. c. S. 479.

Digitized by Google

kowski entsteht nur nach Totalexstirpation wirklicher Diabetes, der eine durchaus von der traumatischen Glykosurie verschiedene Erkrankung darstellt. Ich habe aber bereits oben bewiesen, daß die durch Partialexstirpation erzeugte Glykosurie einen **spezifischen** Charakter hat und durch alle Übergänge mit der schweren Form verbunden ist."

Also Pflüger! Und nun vergleiche man damit, was ich[1]) tatsächlich behauptet habe:

„Die vorübergehende Zuckerausscheidung unmittelbar nach der ersten Operation (das war die partielle Exstirpation des Pankreas) durfte in diesen Fällen wohl auf die unvermeidlichen Läsionen der zurückgebliebenen Drüsenteile während des operativen Eingriffs bezogen werden. Zwar beobachtet man, wie bekannt, solche vorübergehende Glykosurien nach allen möglichen länger dauernden chirurgischen Operationen, doch scheinen sie nach den Operationen am Pankreas oder in der Umgebung desselben besonders häufig zu sein. Wenigstens habe ich nach derartigen Operationen (partiellen Resectionen, Transplantationen, Unterbindungen der Ausführungsgänge etc., in einem Falle auch nach Faradisation der großen Gallengänge in der Nähe des Pankreas) im Ganzen unter 32 Fällen nicht weniger als 15mal vorübergehend Zucker im Harn auftreten sehen, und zwar in einzelnen Fällen sogar in beträchtlicher Menge, bis zu 4—5 Proz."

Dann berichte ich über meine Beobachtungen von leichten und mittelschweren Formen des Diabetes nach partieller Pankreasexstirpation, und fahre fort:[2])

„Das Auftreten solcher leichten und mittelschweren Formen des Diabetes nach partieller Pankreasexstirpation ist von großem Interesse für die Auffassung der Rolle, welche dem Pankreas bei dem Verbrauch des Zuckers im Organismus zukommt. Es zeigen diese Versuche, daß eine Herabsetzung der Pankreasfunktion leichtere Grade derselben Störung bewirken kann, welche im höchsten Grade zur Beobachtung gelangt, wenn die Funktion des Pankreas gänzlich ausfällt. Hierin darf aber ein fernerer Beweis dafür erblickt werden, daß das Auftreten des Diabetes direkt auf die Störung dieser Function zu beziehen ist. Zugleich bieten diese Versuche noch weitere Analogien mit Beobachtungen aus der menschlichen Pathologie

1) l. c. S. 30.
2) l. c. S. 32.

Digitized by Google

und eröffnen hierdurch die Möglichkeit, auch die leichteren Formen des Diabetes beim Menschen auf Störungen der Pankreasfunktion zurückzuführen."

Ich frage nun: Wo ist hier die „Verleugnung der Wahrheit"? Kann man so mißverstanden werden?

Dieses Beispiel mag genügen, um die Forderung zu begründen, über die Anschauungen anderer Autoren nach den Angaben Pflügers erst dann zu urteilen, wenn man diese mit den Originalarbeiten verglichen hat. Dann wird man vielleicht auch finden, daß Vieles, das für Pflüger erst dann gilt, wenn er es selbst ermittelt hat, von anderen Autoren schon lange vorher veröffentlicht war, ohne bei Pflüger Beachtung gefunden zu haben.

Ich könnte hier manches anführen, aber es ist nicht meine Absicht, Prioritätsansprüche für mich gegenüber Pflüger geltend zu machen. Doch muß ich auf einen Punkt näher eingehen, weil er nicht mich persönlich betrifft, sondern einen andern Autor, dessen Rechte zu wahren ich Anlaß habe:

Pflüger ist es aufgefallen[1]), daß die Hunde mit partieller Pankreasexstirpation, obgleich ihr Pankreassaft sich nicht mehr direkt in den Darm ergießen konnte, ihre Nahrung doch noch besser zu verwerten schienen, solange das Ausbleiben des Diabetes erkennen ließ, daß der zurückgebliebene Pankreasrest noch nicht degeneriert war. Er bemerkt dazu, ich zitiere wörtlich:

„Ich habe daran gedacht, ob nicht zu der Zeit, wo der im Abdomen verbliebene, noch nicht degenerierte Pankreasrest, welcher sein Sekret in die Bauchhöhle ergießt oder in die Blutgefäße filtriert, noch sehr wesentlich bei der Darmverdauung beteiligt ist, indem das Blut die Pankreasenzyme nach der Leber trägt, welche sie mit der Galle in das Duodenum befördert."

Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach totaler und partieller Pankreasexstirpation hat Abelmann bereits im Jahre 1889/90 an von mir operierten Hunden im Laboratorium der medizinischen Klinik zu Straßburg sehr eingehende Untersuchungen ausgeführt. Er hat die von Pflüger erst jetzt beachtete Erscheinung schon damals mit größter Bestimmtheit nachgewiesen und sagt darüber[2]):

---

1) Pflüger, Ein Beitrag zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreas-Diabetes ausgeschiedenen Zuckers. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 108, S. 123, 1905.

2) Abelmann, Inaugural.-Dissertation Dorpat 1890, S. 64.

Digitized by Google

„Diese Ergebnisse scheinen sehr auffallend, da, wie oben bemerkt wurde, nach dem Verfahren bei der Operation ein direkter Zufluß von pankreatischem Saft zum Darm ausgeschlossen war. Man muß annehmen, daß in diesen Fällen das wirksame Agens auf irgend einem anderen Wege in den Darm gelangte, — vielleicht durch eine vikariierende Ausscheidung desselben in den anderen Darmsekreten.“ [1])

Die viel citierte und auch von mir referierte [2]) Arbeit von Abelmann ist offenbar Pflüger entgangen. Denn er sagt auch, Sandmeyer habe bewiesen, daß die Fütterung von rohem Pankreas die Verwertung des Fleisches nach der Pankreasexstirpation sehr bedeutend verbessert. Auch dieses war schon lange vorher von Abelmann gefunden und mitgeteilt. Daß dieses Pflüger nicht bekannt war, ist um so auffallender, als Sandmeyer selbst die Untersuchungen von Abelmann mehrfach zitiert und bespricht. Pflüger hätte also eigentlich die Arbeit von Abelmann kennen müssen!

Ich bedaure sehr, einem so angesehenen und bejahrten Forscher wie Pflüger es ist, in dieser Weise entgegentreten zu müssen. Aber es gibt Grenzen, über welche hinaus Stillschweigen ein Vergehen gegen die Sache ist!

Greifswald, den 11. August 1905.

---

1) Gemeint sind in den Darm sich ergießende Sekrete. Auch wir hatten damals in erster Linie an die Galle gedacht, weil das Pankreas zum Wurzelgebiet der Pfortader gehört.

2) Minkowski, Zur Lehre von der Fettresorption. Berliner klinische Wochenschrift 1890, Nr. 15.

Digitized by Google

XXI.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Pathogenese der durch Infektion mit Pneumokokken experimentell erzeugten Paralysen.

Von

Dr. Luigi Panichi,

Privatdozent und Assistent am Institut für allgemeine Pathologie von Prof. Tizzoni in Bologna

(Mit 8 Abbildungen.)

Die Kenntnisse über die Infectionsparalysen sind, wenn gleich Hippocrates (1) schon unbestimmt Symptome von ausgedehnter Paralyse nachder Epidemie von Perinth beschrieben hat, manche Jahrhunderte hindurch unsicher und unvollständig geblieben. Erst in neuerer Zeit wurden die Erscheinungen genauer geschildert, ohne daß sie jedoch als vollständig feststehend angesehen werden könnten.

Auch für das Gift, das sie hervorruft, besteht in dieser Hinsicht keine Ausnahme. Was nun die Paralyse betrifft, die im Gefolge der Pneumonie auftritt, so wurden die Fortschritte der Kenntnisse in dieser Richtung aufgehalten, weil die Phänomene der Paralyse, während sie bei den virulenten Infectionskrankheiten wie Pocken, Cholera, Typhus angenommen, bei den entzündlichen Prozessen, bei einfachen Entzündungen (Lungenentzündung) dagegen in Abrede gestellt wurden. Dies war der Grund, weshalb Gubler (2) allgemeines Staunen und zugleich Unglauben erregte, als er am 22. Juni 1859 in der medizinischen Hospital-Gesellschaft erklärte, es könne wohl eine Paralyse infolge einer Lungenentzündung entstehen. Ja er erreichte sogar dieses entmutigende Resultat allein durch die categorische Art, mit der er die Paralysen, die nach einer Krankheit von kurzer Dauer eintreten, auf einen ganz allgemeinen Grund zurückführte (Fieberhafte Entzündungen, Fieber im engern Sinne), während ähnliche Beobachtungen des englischen Arztes Husham (3) und von

Digitized by Google

Dr. Macario (4) noch schlechtere Aufnahme fanden und ganz unbeachtet blieben, obgleich sie mehr oder weniger ausgedehnte Paralysen nach Lungenentzündung gesehen hatten, wie sie schon von Lorenzo Bellini (5) angenommen wurden.

Dieses Kapitel der Pathologie des Menschen, das bis zur zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts nur in Bruchstücken bekannt war, nahm erst in den letzten Dezennien an Umfang zu. Immerhin kann es nicht als vollständig abgeschlossen bezeichnet werden, und so richtet auch Fedeli aus Pisa (6) in einer ganz neuen Veröffentlichung die Aufmerksamkeit der Kliniker auf diesen Punkt.

Wenn bis heute alle diesbezüglichen Tatsachen noch nicht bekannt sind, so ist aller Wahrscheinlichkeit nach, die Ursache davon in dem nicht häufigen Vorkommen des Phänomens während der pneumonischen Infection und vielleicht auch an dem Mangel an experimentellen Untersuchungen zu suchen. Unter diesen letzten finden wir ein einziges Beispiel in den Versuchen von Ballet, der darüber mit Lebon auf dem Congress zu Bordeaux im Jahre 1895 eine kurze Mitteilung machte und ausführlicher in seinen Vorlesungen über klinische Medizin berichtete (7).

Zu den feststehenden Tatsachen des französischen Forschers kann ich heute noch einige neue Einzelheiten hinzufügen, die mir dadurch zur Kenntnis gelangt sind, daß ich durch einen günstigen Zufall über reichliches Material verfügte, das für die Herstellung eines antipneumonischen Serums seitens meines verehrten Lehrer Prof. G. Tizzoni diente. Zu der Fülle des Materials, das hauptsächlich aus Kaninchen bestand, kam als Gegenstand ganz besonderen Interesses die Verschiedenheit der beobachteten Tiere hinzu, da ich auch Gelegenheit hatte Beobachtungen am Pferd und am Schaf zu machen, während Ballet nur mit Kaninchen experimentierte und Mennes (8) nur ganz flüchtig die Erscheinungen an einer Ziege erwähnt.

Bei meinen Untersuchungen wurden die Tiere, welche paralytische Symptome zeigten, teils bis zur vollständigen Entwicklung der Erscheinungen am Leben erhalten, bis diese entweder mit dem Tode endigten, oder mit der vollständigen Heilung der Tiere ihren Abschluß fanden, oder diese in dem Momente getötet wurden, in welchem die Symtome ihre größte Höhe erreichten. — Die symptomatologische Beobachtung wurde dann durch die anatomische macro- und microscopische Untersuchung kontroliert, indem das Centralnervensystem, die peripheren Nerven und die Muskeln, zur Untersuchung kamen, wie in den einzelnen Fällen angegeben werden wird, über die ich in der

Digitized by Google

chronologischen Reihenfolge, in der sie beobachtet wurden, berichten werde.

Ich werde zuerst über die Versuche, die an Kaninchen angestellt wurden, berichten; es sollen dann die Beobachtungen am Schaf und am Pferd folgen.

Für die mikroskopische Untersuchung des Rückenmarks wurde, nach der äussern makroskopischen Besichtigung des Organs, je ein Schnitt der Cervical-Dorsal-Lumbalportion und jedes andern Teils gewählt, der eine Veränderung aufwies.

Das Material wurde fixirt in einer nach den bekannten Verhältnissen verdünnter Lösung von Sublimat und Essigsäure; in dem Gemisch von Formalin-Kaliumbichromat nach Orth; in der von Marchi hergestellten und von Vassale modifizierten Osmiumbichromatlösung in Alkohol von 96%: indem in diesen verschiedenen Flüssigkeiten mehrere Schnitte eines gleichen Markteils verteilt wurden.

Zur Einbettung bedienten wir uns des Celloidins und des Parafins. Die Methoden der mikroskopischen Untersuchungen waren die von Weigert-Pal, Marchi, Nissl mit Tyonin blau (dieses wurde zuweilen durch Neutralrot ersetzt). Gut gelang die Färbung mit Haematoxylin-Eosin, mit Weigertschem Haematoxylin zur Erkennung der elastischen Fasern in der Gefäßwand; mit Carmin nach Schmaus und Chiselotti zur Unterscheidung der Axencylinder.

Die Vermehrung des Bindegewebes wurde nach der Färbungsmethode von van Gieson und von Mallory mit phosphormolybdänsaurem Haematoxylin kenntlich gemacht.

Ueber die Untersuchung der Muskeln habe ich nichts hinzuzufügen, da uns zu diesem Zweck die schon erwähnte Technik die Mittel an die Hand gab. Für die Nerven wurde die Untersuchung durch Zerzupfen des Gewebes gemacht, das zuerst in Osmiumsäurelösung nach Ranvier eingetaucht war.

Beobachtung I. Graues Kaninchen (f. d.) Am 10.7.01. in das Unterhautbindegewebe des Rückens 8 ccm einer filtrierten Lösung aus der Kultur des Fränkel'schen Pneumococcus, der in besonderer Bouillon gezüchtet war, injiziert. Es tritt Fieber ein, Retraction, spastische Parese [1]) des linken Hinterlaufs. Die Erscheinungen treten am selben

1) Damit soll eine Erscheinung bezeichnet werden, die in ihrem Grad veränderlich, aber in ihren Charakteren konstant ist, d. h. daß das Tier, bei dem sich dieses Symptom äußert, in seinem Gang das betroffene Glied bald weniger gewandt bewegt und es weniger ausstreckt als das der andern Seite, indem es

Digitized by Google

Tag, an dem die Behandlung angefangen wurde, auf. Das Fieber hört bald auf, die spastische Contractur lässt nach 10—12 Tagen ganz nach. Das Tier hält am 27.7. 01. eine Injektion von Virus Fränkel gut aus, das bei der Controlle in 40 Stunden tödlich ist; aber nach ungefähr einem Monat, in den ersten Tagen des September, wird das Tier, obwohl es in der Zwischenzeit an Gewicht zugenommen hat, im Hinterteil paralytisch, gerade als ob ihm ein Querschnitt durch das Rückenmark gemacht worden wäre (Fig. 1), mit Lähmung des Rectums und der Blase und mit Depression der Dorsalgegend in der Höhe des letzten Segments. Diese schweren Erscheinungen fangen nach 20 Tagen an nachzulassen, indem die Bewegungen im rechten Hinterlauf zurückkehren (Fig. 2), doch stirbt es am 17. 10. 01. infolge von nekrotischen Prozessen, die sich am linken Hinterlauf wegen der gezwungenen Lage und des abfliessenden Harns eingestellt hatten.

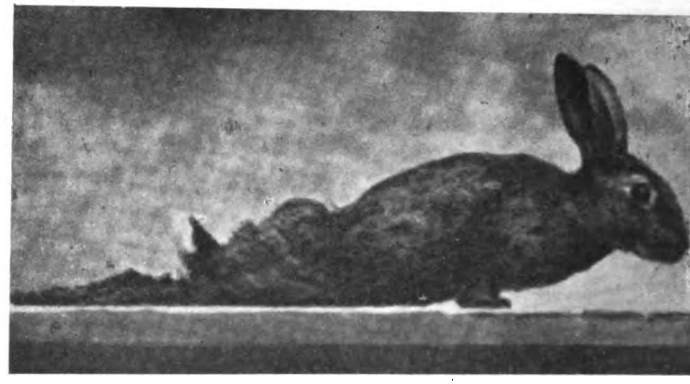


Fig. 1.

Das Centralnervensystem, die peripheren Nerven und die Muskeln werden untersucht.

Beobachtung II. Graues Kaninchen (m. s.) — Die spastische Paralyse begann 24 Stunden nach der Injection von Virus Fränkel und antipneumonischem Serum, die beide zu gleicher Zeit in die Venen des Tieres am 28. Juni 1903 eingespritzt wurden. Der Krampf, der von Fiebererscheinungen begleitet war, erstreckte sich auf den linken Hinterlauf In der Folge wurden auch die Bewegungen in den anderen Extremitäten schwieriger und als das Tier am 1. Juli getötet wurde, erschienen die hinteren Gliedmassen, von denen die linke im Hüft- und

jenes kaum auf den Boden aufsetzt, es bald emporhebt, adduciert, in den Gelenken gebeugt hält und, wenn die Erscheinung hochgradig ist, nur auf drei Beinen sich fortbewegt. — In manchen Fällen ist die Störung so gering, daß man, um sie merklicher zu gestalten, das Tier aus der Höhe herabfallen lassen muß, damit die Erscheinung durch die Wucht des Schlages deutlicher hervortritt.

Digitized by Google

Kniegelenk gekrümmt und an den Körper angelegt war, wenig beweglich. Wenig beweglich und vielleicht schwach waren die vorderen Gliedmassen, die öfters in abduzierter Stellung an den Körper angelegt waren.

Beobachtung III. Graues Kaninchen (v. d.) — Wie beim Vorhergehenden beginnen 24 Stunden nach gleichzeitiger Injection von Virus Fränkel und antipneumonischen Serums mit eintretendem Fieber die hinteren Gliedmassen weniger beweglich zu werden und es stellen sich spastische Contracturen ein.

Nach 5 Tagen sind, nachdem die Temperatur normal geworden war, die Erscheinungen auffallender im rechten Hinterlauf. In der Folge lassen die Störungen beim Gehen nach und das Tier kann schon

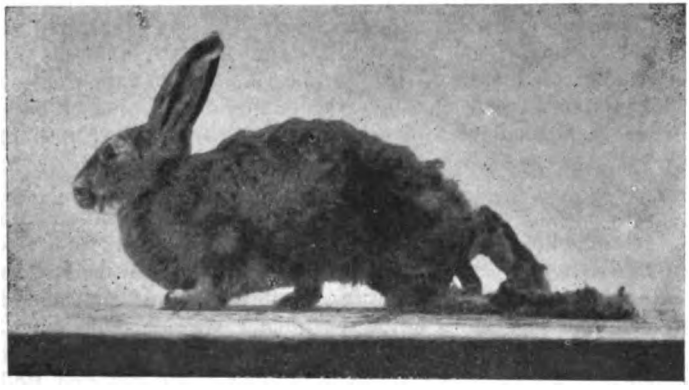


Fig. 2.

am 16. Juni 1903, 12 Tage nach Beginn der Behandlung, ordentlich gehen. Immerhin kehren später die Symptome des latenten Prozesses mit spastischer Retraction des linken Vorderlaufs zurück; in diesem Zustand wird das Kaninchen am 30. Juli 1903 getötet.

Man hat in diesem Versuch ein Beispiel von spät eintretender Paralyse, die man als Reconvalescenzparalyse bezeichnen kann, wenn man sich auf die Einteilung bezieht, die Gubler (9) gemacht hat, der die Paralysen der an Pneumonie Erkrankten in der Reconvalescenszeit von denen unterscheidet, die im Beginn und im Verlauf des Krankheitsprozesses eintreten können. Dieser Unterschied ist auch von Lépine (10) gemacht worden.

Beobachtung IV. Graues Kaninchen (v. d.). — Die spastische Paralyse, die sich mit dem Fieber am linken Hinterlauf einstellte, 24 Stunden nach Beginn der Behandlung mit Virus und Serum, dauerte vom 12. Juli 1903 bis zum 30. desselben Monats, wo das Tier zum

Digitized by Google

Zweck der Untersuchung des Rückenmarks getötet wurde. Auch hier traten Späterscheinungen von Paralyse ein, weil in den letzten Lebenstagen zugleich mit der Besserung der Bewegungsfähigkeit im linken Hinterlauf, bei normaler Temperatur, der linke Vorderlauf ergriffen zu werden begann.

Beobachtung V. Graues Kaninchen (ts md.) — Zur Herstellung des Serums verwandt, hatte das Tier die Hauptimpfung und die folgenden Nachimpfungen gut überstanden, abgesehen von einer leichten Kontraktur in den Vorderläufen, die sich nach der zweiten der letztgenannten Impfungen vorübergehend eingestellt hatte. — Aber nach der 5. Nachimpfung trat ohne Temperaturstörungen eine sattelförmige Krümmung in der unteren Dorsalgegend ein, mit motorischer Insuffizienz der hinteren Gliedmaßen, welche später, nachdem sie beinahe 2 Monate andauernd kontrahiert gewesen waren, Haarverlust und Geschwürsbildungen erlitten. Infolge dieser Leiden nahm das Gewicht des Kaninchens zuerst um 300 g ab, dann aber begann das Tier allmählich wieder zuzunehmen, als es am 19. Juli 1904 zur Untersuchung der geschädigten Organe getötet wurde. — Außer dem Rückenmark wurden der N. ischiadicus und die Muskeln des linken Hinterlaufs aufbewahrt.

Beobachtung VI. Graues Kaninchen (2 t d.) — Hat eine ähnliche klinische Geschichte wie das Vorstehende. Während der Behandlung zur Erlangung des antipneumonischen Serums zeigte es nach der 5. Nachimpfung (während die vorhergehenden gut überstanden wurden) ohne Fieber, aber unter merklicher Gewichtsabnahme (300 g) wenig Beweglichkeit in den hinteren Gliedmaßen, von denen das rechte Bein nach einem sehr starken Reiz (Fall aus der Höhe auf den Boden) in Beuge- und Adduktionsstellung gehalten wurde. Auch in diesem Falle wurden außer dem Rückenmark auch der N. ischiadicus und die Muskeln des geschädigten Gliedes untersucht.

Diesen 6 Beobachtungen, bei denen sich die paralytischen Erscheinungen einstellten und der Krankheitsprozess sich lange Zeit hinzog, mit mehr oder weniger hervortretenden und teils auch mit latenten Symptomen, habe ich die Untersuchung von 3 Fällen gegenübergestellt, in denen die Tiere in kurzer Zeit, in 12—13 Stunden, unter Fieber und anderen Erscheinungen, wie struppiges Haar, Schläfrigkeit, Atembeschwerden, Verschmähung der Nahrung, Gewohnheit sich beständig im Dunkeln aufzuhalten, zu Grunde gingen.

An den so schnell vom Gift getöteten Kaninchen beobachtet man fast nie spastische Paralysen (der Gliedmaßen), deren Auftreten als eine sehr seltene Ausnahme bezeichnet werden kann.

Es drängte sich die Gegenüberstellung der anatomischen Befunde auf, die einerseits der subacuten oder chronischen, andererseits der acuten Krankheit entsprachen.

Digitized by Google

Das Schaf, das Gegenstand unserer Untersuchungen war, gehört zur Art „bergamasca“ und war ein junges Tier von 4—5 Monaten. — Es überstand gut die Hauptimpfung mit Virus Fränkel und Serum, aber am 5ten Tage nach der Probeinjection mit Virus allein, wurden, obwohl sich keine Fiebererscheinungen einstellten und der Appetit gut war, die vorderen Gliedmaßen schwächer, sodaß das Tier sich wenig bewegte und diese häufig in gebeugter Stellung hielt, auch wenn es keine Bewegung ausführte. Während des darauffolgenden Tages nahm die Freßlust ab, es trat Durchfall auf und es stellten sich leichte und flüchtige Fiebererscheinungen ein. Obgleich diese Symptome schon nach 24 Stunden verschwanden, so war die eingetretene Besserung doch nicht von langer Dauer und am 15.3.04., d. h. 10 Tage nach dem Beginn der Lähmungserscheinungen, hatte sich die einfache Schwäche in eine vollständige Parese dreier Extremitäten verwandelt, sodaß das Tier sich nicht vom Boden erheben konnte. Es blieben beschränkte Bewegungen am linken Hinterbein zurück, abdominale Atmung trat ein, es häuften sich Kotmassen im Rectum an, aus dem sie bei den dem Tier aufgezwungenen Bewegungen austraten. Die Sensibilität war an den Vorderfüßen und am oberen Teil des Rückens aufgehoben, während in den Gegenden, die an die anaesthetischen Teile grenzten, Hyperaesthesie vorhanden war, sodaß bei deren Reizung clonische Extension des linken Hinterfußes eintrat. In diesem Zustand, der sich noch 15 Tage hinzog, wurden Verschiedenheiten in der Stärke des Krankseins beobachtet. Am 20. 3. 04 war die Atmung einige Stunden lang so schwer, daß es schien, als ob von einem Augenblick zum andern der Tod durch Erstickung eintreten werde. Die schwere Dyspnoe, von Vorstrecken der Zunge bei jeder Exspiration begleitet, war geräuschvoll, infolge von Hindernissen in den ersten Luftwegen, wo sich Schleim und Speichel anhäuften.

Dann wurde eine leichte Besserung verzeichnet, welche sich durch Mitbeteiligung des Thorax bei den Atembewegungen, durch geringere Parese des linken Fußes und durch das Wiederkehren einzelner Bewegungen im linken Vorderfuß kund gab. Aber trotz des Rückgehens der Krankheitserscheinungen trat am Morgen des 31. 3. 04. der Tod ein.

Bei der Section fanden sich Haemorrhagien im Mesenterium, zwischen dessen Blättern eine Ansammlung von dunklem Blut wahrgenommen wurde, und leichte Verwachsung der Darmschlinge in gleicher Höhe. Nicht sehr ausgedehnte Blutungen waren ebenfalls auf dem Epicard und auf der rechten Lunge erfolgt. Nach Eröffnung

Digitized by Google

des Wirbelkanals fand sich ein peridural er Bluterguß in der Höhe der letzten Cervicalwirbel, mit Kompression und Erweichung des Marks.

Bei direkter Untersuchung des Blutes konnte man keine freien spezifischen Keime (Pneumokokken) wahrnehmen. Aber sie entwickelten sich zugleich mit einem Bazillus von der Art des bakterium coli in der Bouillon, welche mit Herzblut geimpft worden war.

Für die histologische Untersuchung wurden das Rückenmark, die peripheren Nerven und die Muskeln der am meisten geschädigten Gliedmaßen aufbewahrt.

Die Pferde, die paralytische Erscheinungen in Zusammenhang mit einer pneumonischen Infektion zeigten, hatten verschiedene Impfungen durchgemacht, sie wurden aber einer gleichen Nachimpfung mit stark activem Virus unterzogen. Folgendermassen gestalteten sich die Folgen, deren anatomische Prüfung uns entging.

I. Das erste Pferd wurde 23 Tage nach der letzten Impfung, am 3.9. 03. morgens am Boden liegend aufgefunden und konnte sich nicht ohne Hilfe erheben. Es wurden Zeichen von Anstrengungen sich zu erheben beobachtet (Anschwellung des Knies, Hyperaesthesie für Schmerzempfindungen auf den linken betroffenen Gliedmaßen). Man fand ferner Abweichung der Nasenflügel, der Unterlippe und der Zunge nach rechts infolge von Lähmung der entsprechenden Hälfte, sodaß die Nahrungsaufnahme erschwert war. Die Störungen begannen schon 24 Stunden nach ihrem Beginn nachzulassen, um nach 12 Tagen zu verschwinden, indem nur eine leichte Parese der Unterlippe zurückblieb.

II. Beim zweiten Pferd setzte drei Tage nach der letzten Impfung ohne Prodromalerscheinungen eine leichte Temperaturerhöhung ein, die sich 5 Tage lang mit einem Maximum von 39,2° hinzog. Es folgten Appetitlosigkeit, Bewegungsstörungen im linken Hinterfuß, der 5 Tage lang in Beuge- und Adductionsstellung verblieb. Diese Symptome gingen sehr bald zurück, indem das Tier scheinbar in den Zustand vollständiger Gesundheit zurückkehrte.

Indem ich über den anatomischen Befund berichte, der sich auf die beschriebenen Fälle bezieht, werde ich, da mir die Organe der Pferde fehlten, die Beobachtungen in zwei Gruppen zusammen fassen, indem ich die eine mit den nach einem akuten Krankheitsverlauf zu Grunde gegangenen Tieren in Beziehung bringe, die andere mit denen, bei welchen der krankhafte Prozeß langsam verlief und teils mit dem Tode, teils mit der Genesung des Individuums endigte. — Nachdem so der Stoff eingetheilt ist, wird die Erklärung der Tatsachen leichter und noch zutreffender sein, denn es ist, wie sich in der Folge herausstellen wird, der Unterschied zwischen den

Digitized by Google

Befunden in beiden Arten des Krankheitverlaufs völlig klar. Ich werde getrennt davon die Untersuchungen am Schaf behandeln.

Es ist beinahe überflüssig hinzuzufügen, daß ich die Untersuchung des Rückenmarks beim normalen Kaninchen und Schaf vorgenommen habe, indem ich es derselben technischen Behandlung unterzog, die ich für die pathologischen Tiere angewandt habe, um damit ein Material zu erhalten, das mir als Vergleich dienen konnte und als Prüfstein für die einzelnen Befunde.

Bei der Sektion der Kaninchen, die wenige Stunden nachdem ihnen in den Blutkreislauf eine kleine Menge (0,2 ccm) in eigener Kulturflüssigkeit gezüchtetes Virus Fränkel (ödemerzeugende Art) eingespritzt worden war, gestorben waren, fanden sich fast immer zahlreiche Blutungen verschiedener Größe (punktförmig oder von der Größe einer Linse, oder noch größer), häufiger im Darm, nicht selten in den Lungen, aber zur Zeit auch auf jedes andere Organ oder Gewebe, speziell auf das Pericard, die Thymus, auf das retroperitoneale Bindegewebe, auf die Muskeln (vorzugsweise auf den Psoas).

Mit einem so begrenzten und so unveränderlichem pathologisch-anatomischen Bild gibt die makroskopische Untersuchung des Rückenmark ein negatives Resultat, gleichgültig ob die Aufmerksamkeit sich auf die äußere Oberfläche richtet, oder auf die inneren Teile, nach Querschnitten durch das Organ.

Der mikroskopische Befund dagegen fällt positiv aus. Bei Betrachtung mit wenig starken Vergrößerungen hebt sich das Blutgefäßnetz in der grauen Substanz, die schon physiologisch reicher an Gefäßen ist als die weiße, sichtbar ab. Diese Gefäße erscheinen im Querdurchschnitt mit Blut gefüllt, hier und da an einigen Stellen ihres Verlaufs vom umgebenden nervösen Gewebe durch einen scheinbar leeren, aber von feinen Trabekeln durchsetzten Spaltraum getrennt.

Um weitere Einzelheiten zu erkennen, ist es erforderlich, sich der stärkeren Vergrößerungen zu bedienen.

Auch in dieser Hinsicht ist die Untersuchung interessanter in der grauen Substanz, welche reich an Kernen erscheint, die den Neurogliazellen und den Wanderzellen angehören und manchmal reichlicher um den Zentralkanal, auf den Gefäßrändern, um einige Zellen verkommen.

Aber das Organ-Element, das am meisten von der Norm abweicht, ist die Nervenzelle.

Digitized by Google

Während sich ohne Bevorzugung eines bestimmten Sitzes sowohl im Vorderhorn als auch im Hinterhorn Nervenelemente befinden, die an Volumen, Größe, Struktur mit denen übereinstimmen, die in den normalen zur Kontrolle verwandten Präparaten beobachtet werden, weisen andere Nervenzellen sogleich Veränderungen auf. Diese sind nicht in jedem einzelnen Element die gleichen, sondern dadurch, daß sie von einer Zelle zur andern verschieden sind, stellen sie eine ausgedehnte Reihenfolge dar, obgleich sie nur einen bescheidenen Bruchteil von dem bilden, was man über die Pathologie der Nervenzelle weiß.

Obgleich meine Arbeit nicht den Zweck hatte, das Verhalten der Nervenzelle während der pneumonischen Infektion zu untersuchen, um in der vollständigsten Weise die Reaktion der Nerven-Elemente in ihren verschiedenen Teilen kennen zu lernen, so ist es mir dennoch möglich gewesen, darüber Beobachtungen zu sammeln, die ich hier kurz beschreiben will.

Das Zellenprotoplasma kann eine homogene Färbung annehmen, ohne selbst bei der Betrachtung mit den besten Vergrößerungslinsen die chromophilen Schollen sichtbar werden zu lassen, die manchmal, auch wenn sie in einigen Zonen der Zelle scheinbar normal bleiben, anderswo (besonders an der Peripherie) sogleich Veränderungen erfahren und ein schwammiges Aussehen annehmen, wenig klar erscheinen oder zu verschwinden und an ihrer Stelle Vacuolen im Protoplasma zurückzulassen scheinen. Dieses kann ganz feine pulverförmige Granulationen annehmen. [1])

Der Kern macht die Veränderungen der Zellkörper mit, indem er teils verschwindet, teils vergrössert ist, sodaß die ganze Zelle an der Peripherie von einem Saum mit weißlichem Schimmer umgeben erscheint. Wenn dieser Kern zugleich mit der anderen Beobachtung, daß er kleiner erscheint, wenn die Zelle bei ihrer Formenveränderung sich verlängert, oder an die Peripherie geschoben wird, auf die Mitbeteiligung derselben bei der Zerstörung des Protoplasmas hinweist, so sieht man nicht selten einen deutlichen Kernumriß bei unvollständigem Protoplasma. Bisweilen ist die Zelle auf den Nucleolus beschränkt, der sich als ihr widerstandsfähigster Teil erweist, und von einem weißlichen Hof umgeben ist, der sich noch

1) Ohne der Ansicht entgegentreten zu wollen, welche heutzutage die Bedeutung der Nissl'schen Schollen bei der Beurteiluug des Zustandes der Nervenzelle einschränkt, teile ich hier meine Vorstellungen über die beobachteten Tatsachen mit.

Digitized by Google

als Kern erkennen läßt und von dem Septa, wenig sichtbare Fetzen, Reste des Protoplasmas, ausgehen.

Unter solchen Umständen sind die Ränder der Nervenzelle nur unregelmäßig, zernagt, unterbrochen, verschwommen. Ebenso wie sie sich bei der Veränderung verlängert, kann sie sich zusammenziehen und es entsteht eine Vergrößerung des pericellulären Raumes, der in normaler Weise von der Zelle ausgefüllt werden kann, auch bei Beginn einiger ihrer Veränderungen. — In diesen weiten pericellulären Räumen häufen sich runde Körperchen an, unter andern auch Leucocythen, und wenn man auch bis zu 14 Kernen in Fällen von größter Zerstörung der Nervenelemente zählen kann, so ist die Ansammlung der Wanderzellen um eine Nervenzelle, wenn auch geringer, so doch deutlich, so bald jene anfängt, sich zu verändern.

Wenn auch bei vorgeschrittener Zerstörung der Zelle die Fortsätze fehlen, so können sie doch bei Veränderung des Zellkörpers normal angetroffen werden. Wenn Modifikationen in dem Fortsatze bestehen, so fallen sie mit denen des Zellkörpers zusammen, und gerade in einer Zelle mit zumteil normalen, zumteil umgestalteten Protoplasmen wurde die Fortsetzung am letzteren Teil beobachtet. Hier war das Protoplasma homogen geworden infolge des Verschwindens der Nissl'schen Schollen, und in dem Fortsatze konnte man eine homogene, unregelmäßige, ausgezogene, wenig färbbare Masse unterscheiden, welche den Ursprungskegel des Axenzylinders und mehr einnahm. Entsprechend dem gesunden Teil der Zelle zeigte sich eine andere Fortsatz mit regelmäßiger Struktur.

Das nicht abzuschätzende Überwiegen der verletzten Zellen im Vorder- oder Hinterhorn bleibt das gleiche in Bezug auf die Elemente des einen oder anderen Vorderhorns. Immerhin war in einem Falle (nach akuter Krankheit verendeter Kaninchen) der Unterschied sehr erheblich; an diesem war es möglich, eine Tatsache festzustellen, die ich zuletzt erwähnen möchte, indem ich ihr seltenes Vorkommen bei der Untersuchung der drei plötzlich verendeten Kaninchen in Erwägung ziehe, nämlich die Hämorrhagie. In der Höhe der regio cervicalis angetroffen, wurde sie auch in der grauen und weißen Substanz beobachtet, mit Vorliebe in der letzteren, in welcher die Blutgefäße am zahlreichsten waren. Sie war in jedem Fall eine beschränkte, sodaß in jedem hämorrhagischen Herd die Zahl der roten Blutkörperchen zwischen 20—60 oder wenig mehr schwankte.

Über die Art und Weise des Blutaustritts aus den Gefäßen werde ich weiter unten zu reden haben. Vorläufig kann ich er-

Digitized by Google

wähnen, daß ich in einem lateralen Strang auf der Seite, auf welcher der Erguß stattgefunden hatte, neben einem stark gefüllten Gefäß und längs desselben ausgetretene rote Blutkörperchen sah, in der Anordnung, wie man sie bei Diapedese erblickt, d. h. in Gruppen oder isoliert, mehr oder weniger in der Nähe der Gefäßwand.

Nachdem ich über die hauptsächlichsten Veränderungen des Rückenmarks beim Kaninchen berichtet habe, das in akuter Weise durch das pneumonische Gift getödtet war, können diese zusammengefaßt werden als eine vorwiegende Schädigung der Nervenzellen mit beschränkter Beteiligung der Blutgefäße. Nun werden wir sehen, dass bei denselben Tieren mit langsamem Krankheitsverlauf der pathologisch-anatomische Befund einen eigenartigen Charakter dadurch annimmt, daß man in den inneren Organen nichts von dem findet, was man in Fällen von plötzlichem Tode beobachtet.

Die Nervenzelle leidet und die Veränderungen sind nicht verschieden von denen, die man bei akutem Krankheitsverlauf findet.

Teilweises Verschwinden dar Nissl'schen Schollen, mehr oder weniger homogenes Aussehen des Protoplasmas, Mißbildung des Kerns, Verschiebung desselben an die Peripherie, Fehlen des Nucleolus, diffuse und intensivere Färbung als normal, der ganzen Zelle ohne bestimmten Teil, Fehlen der Fortsetzungen, Retraktion der Zelle und Vergrößerung des pericellulären Raumes. Alle diese Veränderungen können sich im Rückenmark der Kaninchen finden, bei denen die Paralyse spät auftrat und vielleicht von Zurückgehen der Symptome gefolgt war. Ich konnte, was die Nervenzellen anlangt, außer einigen Beispielen von Karyorrexis, nichts mehr feststellen, als was ich bei den akuten Fällen beobachtete.

Auch was den Sitz der Schädigungen betrifft, ist keine besondere Vorliebe zu beobachten, da man sie in den Vorder- und Hinterhörnern beobachtet, obwohl sie im Vorderhorn nur deshalb deutlicher erscheinen, weil die nervösen Elemente hier mehr hervorstehen.

Die Vermehrung der Kerne in der grauen wie in der weißen Substanz, aber speziell in der letzteren, erreicht nicht das in den akuten Fällen beobachtete Verhältnis, wie auch im Allgemeinen das Gefäßnetz in diesen Fällen viel weniger hervortritt.

Bei der mehr oder weniger vollständigen Übereinstimmung des pathologisch-anatomischen Befundes bei der Krankheit mit langsamem Verlauf, mit dem des akuten Prozesses, setzt eine Tatsache den charakteristischen Unterschied zwischen ihnen fest, nämlich der Zustand der Gefäße. — Mag auch, wie ich eben gesagt habe,

Digitized by Google

das Gefäßnetz im Allgemeinen sehr entfaltet sein, so findet man doch oft Umbildungen an den Gefäßen; konstant sind die Hämorrhagieen. Und gerade weil diese eine größere Bedeutung haben, werde ich gleich darüber zu berichten haben, indem ich mir die Erwähnuug der anderen Störungen vorbehalte.

Wenn auch die von mir angestellten Untersuchungen nicht als vollständig angesehen werden können, weil nicht das ganze Rückenmark in Schnittserien zerlegt wurde und weil ferner die Blutungen infolge ihrer geringen Ausdehnung der Beobachtung entgehen können, so glaube ich doch behaupten zu können, daß der Austritt des Blutes aus den Gefäßen innerhalb des Rückenmarks, was den Sitz anlangt, in jeder Höhe sich nachweisen läßt, aber in den von mir beobachteten Fällen wurde am häufigsten die Dorsalregion betroffen, dann die Lumbalregion, seltener die Cervicalregion, indem manchmal eine Region, manchmal zwei und vielleicht auch die drei Teile beteiligt waren. Die Blutherde finden sich sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz, aber mehr in jener wie in dieser. Im Mantel ist am häufigsten der Seitenstrang befallen. Von den Hörnern scheint das vordere nicht in verschiedenem Verhältnis als das hintere betroffen zu sein. Diese Befunde weichen von denen von Babes und Varnali (11) und von Ballet (12) ab, welche erwähnen, daß am meisten das Vorderhorn und die Lumbalregion geschädigt wären, aber ich muß gleich hinzufügen, daß die ersteren sich auf Menschen beziehen, und daß der letztere sich mit Myelitiden beschäftigt hat, die er durch Infektion mit Staphylokokken experimentell erzeugt hatte und nur einen einzigen Versuch mit Pneumokokken anstellte.

Betreffs der Zahl sind die Hämorrhagieen verschieden. Abgesehen davon, daß sie sich in mehr als einem Schnitt wiederholen, ist es nicht selten, daß man deren 2—3 in ein und demselben Schnitt findet.

In Bezug auf die Menge des Blutergusses sind sie untereinander verschieden, es überwiegen aber die Mengenverhältnisse über die in den akuten Fällen, und während in diesen die Blutelemente der Extravasate fast immer allein durch Erythrocyten vertreten sind, so findet man in den Extravasaten der chronischen Fälle auch Leucocyten. Aber trotz der häufigen Blutungen bei chronischen Fällen, erreichen diese keine großen Ausdehnungen, sodaß sie keinen größeren Raum einnehmen als wenige Microtomschnitte.

Offenbar liegt der Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Nervenzellen und den Blutungen infolge der Übereinstimmung der einen und der andern nach derselben Seite hin. Es tritt näm-

Digitized by Google

lich nicht selten der Fall ein, daß die Blutergüsse allein um die Zelle beschränkt sind, indem sie den pericellulären Raum der durch die Verkleinerung derselben Zelle vermehrt ist, ausfüllt.

Ohne vorläufig darauf einzugehen, ob diese Blutungen durch Diapedese oder durch Gefäßzerreißung entstehen, muß der Grund des Blutaustritts aus den Gefäßen in dem pathologischen Zustand der Gefäße selbst gesucht werden. Diese sind fast stets vom umliegenden Gewebe durch einen leeren Raum getrennt, in welchem man hier und da (wenn der Schnitt in der Längsrichtung gemacht wurde) feine Trabekeln bemerkt, die das Gewebe mit dem Gefäß verbinden. Die eigentlichen Kerne der Gefäßwand sind vermehrt, speziell in den Kapillaren.

In dem außerhalb des Marks liegenden Gefäßen von zwei Kaninchen (Beobachtung V und VI), welche eine längere Zeit als die anderen der Einwirkung des Giftes ausgesetzt waren, weil sie zur Herstellung des antipneumonischen Se-

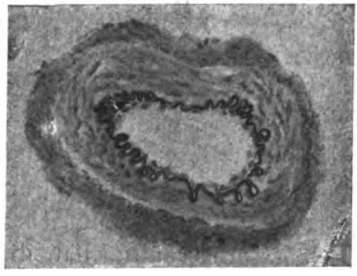


Fig. 3.

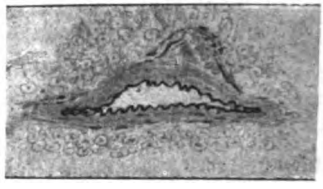


Fig. 4.

rums verwandt wurden, war die Verstärkung der Wandungen in der Dicke auffallend, sowohl in der Arterie (Fig. 3) als auch in der Vena mediana anterior, jedoch in dieser als in jener. Die genannten Gefäße entsprachen der Lumbal- und Cervicalregion.

Die Verdickung der venösen Wandung war nicht gleichförmig im ganzen Umfang, aber in dem am meisten geschädigten Teil erschien sie doppelt so stark (etwa 25 μ) als in andern Schnitten und man konnte 6 Reihen von Kernen zwischen der äußeren und inneren Oberfläche unterscheiden. In Übereinstimmung mit der am meisten geschädigten Zone im Innern des Gefäßes waren die Blutkörperchen hängen geblieben und in einem Schnitt sah man in den äußeren Schichten der Wandung immer in der betreffenden geschädigten Vene Blutelemente, unordentlich angehäuft, die Schichten des Gewebes durchsetzend (Fig. 4).

Bei der Zusammenfassung des über die Veränderungen des Rücken-

Digitized by Google

marks Gesagten bei Kaninchen, die unter pneumonischer Paralyse mit langem Verlauf gelitten haben, müssen wir als konstant die Verletzung der Nervenzelle und als fast ebenso konstant die Blutungen bezeichnen. Diese fand sich in einem Falle (II. Beobachtung) unter den 6 in Untersuchung genommenen nicht vor. Aber wenn wir einerseits die im allgemeinen geringe Ausdehnung, welche sie einnehmen, andererseits die nicht vollständige Serienschnittuntersuchung des Rückenmarks berücksichtigen, so werden wir nicht übertreiben, wenn wir daran denken, daß auch in diesem Mark die Blutung eingetreten, aber übersehen sein kann. Was nun die beobachteten Tatsachen betrifft, so ist, wenn sowohl in den akuten als in den chronischen Fällen die Nervenzelle vom pneumonischen Gift geschädigt worden ist, die Blutung häufig, ja fast konstant im zweiten Fall, während sie im ersten Falle selten ist.

Wie nun die Veränderungen der Gefäße und der Zellen keine systematischen, sondern partielle sind, so fehlt auch eine Ordnung und ein System in den Schädigungen der Rückenmarksfasern: zwischen diesen sieht man leere Räume, die zerstörten Elementen entsprechen. Nie erstreckt sich diese Zerstörung weiter als auf eine scheinbare Verminderung der Fasern im Bündel, daß der am meisten schädigten Nervengruppe entspricht.

Die histologische Untersuchung der peripheren Nervenläßt einige Fasern in wallerianischer Degeneration erscheinen, mitten unter den andern zum großen Teil in ihren Bestandteilen gesunden Fasern.

Im Muskel fehlt ein pathologischer Befund, oder ist so gering und verschieden in Bezug auf Zahl der Kerne und auf Anordnung derselben, verminderte Größe der Fasern, verminderte Sichtbarkeit der Querstreifung, daß er ein sicheres und bestimmtes Urteil nicht gestattet. Die beschränkte Beteiligung der peripheren Teile (nervöse — muskuläre) am Zerstörungsprozeß des Rückenmarks beim langsamen Verlauf der Krankheit erklärt den negativen Befund beim akuten Prozeß, den ich, als ich über die plötzlichen Todesfälle berichtet habe, nicht erwähnte, weil er eben fehlte.

* * *

Ich sagte schon bei den Angaben über das Schaf, daß bei der Nekroskopie eine Zone des Marks in der Höhe der unteren Cervicalportion beschädigt zu sein schien. Bei der Sektion des Organs an dieser Stelle sah man mit bloßem Auge dunkelrote Punkte (Hämorrhagien) an der Basis der beiden Hinterhörnern, neben den Seitensträngen und an der Spitze des linken Vorderhorns. Ein

Digitized by Google

vierter hämorrhagischer Punkt kam in der weißen Substanz des rechten Seitenstrangs zum Vorschein. Nach ihrem Auftreten konnten sie als 1., 2., 3., 4 geordnet werden. (Fig. 5.)

Bei der mikroskopischen Untersuchung des Marks fallen in Übereinstimmung mit der größten Schädigung, wie auch die Art der Präparation sein mag, vor altem die Blutungen ins Auge.

Die Gefäße der Pia, welche eine merkliche Verdickung zeigt, sind gefüllt mit roten Blutkörperchen und an ihren Wandungen verdickt. Von diesen scheint die Media am meisten an Dicke zugenommen zu haben. Um die A. spinalis anterior ist das Bindegewebe vermehrt. Haufen von Erythrocyten sieht man zwischen den außerhalb des Rückenmarks gelegenen vorderen Wurzeln und im Vorderstrang einer Seite. In den beiden Vorderhörnern, aber mehr in einem wie im andern, sind die feinen Capillaren, die sie versorgen, strotzend mit Blut gefüllt, verstopft mit schwachem Pigment (Färbung nach Weigert-Pal), wie man es zu sehen pflegt nach Injektion von granulierter Substanz in die A. spinalis ant.

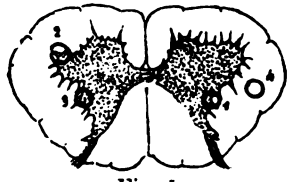


Fig. 5.

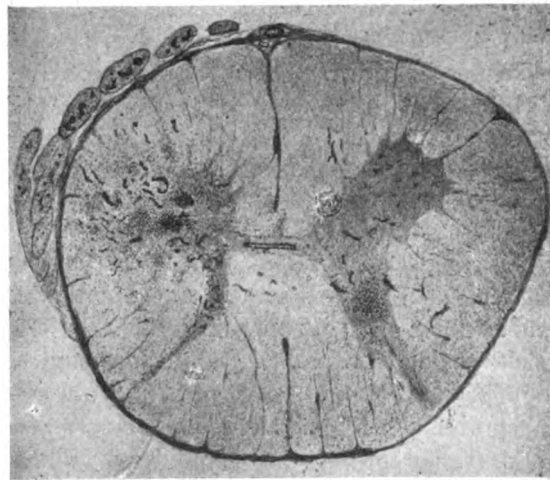


Fig. 6.

An zwei Punkten eines Vorderstranges, beobachtet man, wenn man den Verlauf eines Gefäßes, das so strotzend gefüllt ist, verfolgt, daß es plötzlich unterbrochen und in seiner Richtung durch ein kegelförmiges Büschel ersetzt wird, dessen Spritze nach der unterbrochenen Stelle des Gefäßes gerichtet ist, was nicht deutlicher das Bild des Blutspritzens einer wahren Haemorrhagie darstellen könnte.

Dasselbe Bild hat man in den gefüllten Capillaren der beiden Hinterhörner und auch hier bei einem mehr als im andern. Wo die Schädigung am größten ist, sieht man keine Spuren von Vorder-

Digitized by Google

und Hinterhorn auf einer Seite. Es ist dabei schwer die Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz zu bestimmen. Die Zeichnung, die ich beifüge, gibt die Tatsache wieder und erinnert mit großer Analogie an die durch Ziegler erläuterte Veränderung bei der Polymyelitis des Kindes. (Fig. 6).

In den Hinterhörnern, speziell in einem lassen sich fast keine Nervenzellen mehr unterscheiden, die wenigen zurückbleibenden zeigen Veränderungen in der Form, im Volum und in der Struktur. In der Tat sind sie durch formlose Elemente vertreten, einige blasenförmig, von breiten hellen Räumen umgeben, ohne daß man auch mit starken Vergrößerungen die verschiedenen Teile der Zelle selbst erkennen könnte. In einem Schnitt fand ich anstelle einer Zelle des Vorderhorns einen Haufen von Blutkörperchen.

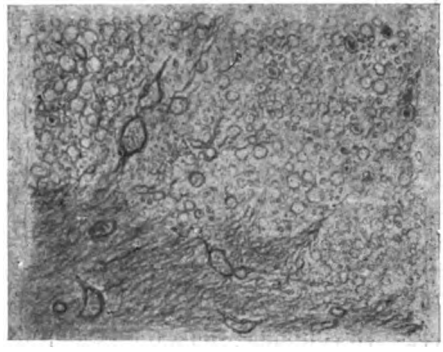


Fig. 7.

Die weiße Substanz des Marks, speziell die zentrale, näher den Blutungen gelegene, welche an die Hörner angrenzt, erweist sich als höchst spärlich, mit wirklichen großen Lacunen, ohne Spur von Gewebe. Diese Lacunen sind umgeben von einem aus Axencylindern bestehenden Gewebe, stark angeschwollen und von hellen Stellen umgeben (das Myelin ist nicht mehr vorhanden). An andern weniger zentral gelegenen Punkten erscheinen die medullären Scheiden der Fasern aufgedunsen, aderkröpfig, die Zwischenräume zwischen ihnen sind nicht durch Bindesubstanz ausgefüllt, sondern entsprechen hellen Spalträumen, die augenscheinlich auf Nekrose des Gewebes zurückzuführen sind (Fig. 7). Mitten drin sieht man ausgetretene rote Blutkörperchen. Es besteht der Zustand, der von Leyden unter dem Namen „blasiger Zustand" und von Mayer als „Lückenfeld" bezeichnet wird: eine wirkliche verbreitete und frische Degeneration des Rückenmark.

Diese schweren Zerstörungszustände erstrecken sich nicht weit längs der Spinalachse in auf- und absteigender Richtung; schon an den Teilen, die den am meisten verletzten am nächsten stehen, ist die Schädigung verschwindend im Verhältnis zu dem oben Erwähnten.

Und gerade in diesen nächstliegenden Teilen findet man die Zellen des Hinterhorns normal, die des Vorderhorns sind zum großen

Digitized by Google

Teil, was Volum und Aussehen anlangt, regelmäßig. Im Karyoplasma von einigen bemerkt man eine Verminderung der chromatischen Substanz, in anderen bilden Kern und Protoplosma eine homogene Masse (Achromatose von Marinesco), selten und gering ist die Chromatolyse.

Die Untersuchung der peripheren motorischen Organe ergab das gleiche, beinahe negative Resultat, das bei den Kaninchen sich herausgestellt hatte.

Wiederholen wir die erörterten Tatsachen, so ergeben sich als die wichtigsten: Die Schädigungen der Nervenzellen, die Blutungen, die Paralysen.

Es müssen nun soweit als möglich die Beziehungen festgelegt werden, welche zwischen diesen Erscheinungen selbst untereinander bestehen.

Die Auflösung der Nissl'schen Körper, das Überwiegen dieser in der äußersten Zone der Zelle, die Zahnung des Randes der Zelle, die Degeneration der Medullarfasern, die Verbreiterung der perivasculären Räume sind Erscheinungen, die, wie man heutzutage weiß, auf toxische Folgen zurückzuführen sind. Sie beweisen also um so mehr die Existenz eines Pneumokokken-Toxins, die von vielen Autoren geleugnet wird, von Tizzoni und von mir mit Grund gestützt und zum Teil in unsern vorhergehenden Veröffentlichungen bewiesen ist. Weil sie sowohl in Fällen von plötzlichem Tode (12—13 Stunden) als auch in den langsam zum Tode führenden vorkommen, so müssen solche toxische Läsionen in Verbindung stenen mit einem Gift, welches imstande ist, sich auf dem Nährsubstrakt (Bouillon), das wir präparieren, oder im Körper des Versuchstiers selbst zu bilden. Die Bildung des Giftes findet offenbar nicht im Organismus statt, wenn er in 9—12—13 Stunden unterliegt, weil in so kurzer Zeit in den meisten Fällen nicht einmal im Thermostat die Entwicklung des Keims begonnen hat [1]). Es ist in diesem Falle offenbar, daß das Gift schon in dem Injektionsmaterial gebildet sein muß und daß durch dieses das Individuum zugrunde geht.

Daß dann der Tod des Kaninchens in diesen rasch tötlichen Fällen in größerer Abhängigkeit ist von einer Toxämie als von einer Septicaemie, wird durch die Entwicklung der Keime im Kreislauf dargetan, wo sie nicht in größerer Anzahl, abgesehen vom

1) Eben wegen dieses Verhaltens der Microben gebrauchen wir das Gift von 19stündiger Entwicklung, wenn das Wachstum kraftvoller ist und die pathogene Leistungsfähigkeit am aktivisten zu Tage tritt.

Digitized by Google

Todeskampf, gefunden werden, und noch dazu in geringerem Verhältnis als das, welches man in den Fällen antrifft, in welchen Verzögerung der Krankheit eine größere Entwicklung gestattet.

Auf den Pneumonischen Gift reagiert die Nervenzelle, wenn nicht allein unter allen andern, so doch sicher in höherem Grade als die andern Organelemenaten in ihrer Eigenschaft als empfindliches Element. Aber ebenso zweifellos ist die bei den Gefäßen unter Einwirkung des Pneumokokken-Giftes oder Toxins eintretende Reaction. Die strotzende Füllung der Capillaren, die constant auch in Krankheitsfällen mit nachfolgendem Tode auftritt, ist ein Beweis für die Empfindlichkeit der Gefäße. Nur braucht diese Reaction Zeit, da sie sich viel langsamer vollzieht als die Reaction der Zelle, bis sie schwerere Zustände hervorruft, (Bluterguß). Auf solche Zustände muß der Umstand zurückzuführen sein, daß der Bluterguß fast immer bei schnellem Tode fehlt (ich erwähnte, daß ich ihn nur einmal unter drei Fällen beobachtet habe), daß er aber fast unfehlbar eintritt nach einer Krankheit mit langsamem Verlauf; unter 6 Fällen habe ich ihn bei der Untersuchung des Rückenmarks nur einmal nicht beobachtet.

Tritt nun der Bluterguß aus den Gefäßen infolge Ruptur oder infolge von Diapedese ein? Als ich über den pathologisch-anatomischen Befund der acuten und chronischen Fälle berichtete, habe ich die Eigentümlichkeiten erwähnt, welche die außerhalb der Gefäße in dem Gewebe angesammelten Blutelemente darboten. Bei einem Kaninchen, das 13 Stunden nach der Infection gestorben war, waren die Kapillaren, wie immer unter solchen Umständen, angeschwollen, mit Blut überfüllt und an der Wand einer derselben, die reichlich rote Blutkörperchen enthielt, wurden rote Scheiben gefunden in gut conserviertem Zustande, einige zu höckerigen Massen zusammengedrängt, von denen andere mehr oder weniger abgelöst waren und sich deutlich von einander unterschieden. Zweifellos muß man bei solchen Erscheinungen den Austritt des Bluts durch Diapedese annehmen und zwar durch entzündliche Diapedese. Die gleiche Gewißheit besteht für die Annahme einer Gefäßruptur, wenn man, wie ich schon erwähnte, die größte Schädigungszone betrachtet, die uns durch das Mark des Schafes geboten wird. Hier ist die Capillare plötzlich unterbrochen und auf diese Stelle folgt eine kegelförmige Bildung mit der Spitze gegen das Gefäß zu gerichtet, bestehend vorwiegend aus roten Blutkörperchen, die unter einander getrennt sind: eine typische becherförmige Haemorrhagie mit Zerstörung des umgebenden Gewebes, ein richtiger apoplektischer Herd. — Es ist

Digitized by Google

nötig, daß ich hinzufüge, daß das Extravasat inbezug auf seine Quantität verschieden gefunden wird, von den punktförmigen Haemorrhagien bis zum haemorrhagischen Herd.

Nach Feststellung der Tatsache, daß unter der Einwirkung des Pneumokokkengiftes der Austritt des Blutes sowohl durch Diapedese wie auch durch Ruptur erfolgen kann, muß der feinere Mechanismus einer solchen Blutung noch in aetiologischer und pathogenetische Beziehung erörtert werden.

Ich habe schon hervorgehoben, daß die Wände der Capillaren reicher als normal an Kernen sind, ich habe auch erwähnt, indem ich dies in besonderer Weise betone, daß bei einem Kaninchen (Beobachtung V) die V. spinalis ant. an einem Teil ihres Umfangs eine bemerkenswerte Verdickung besaß, so daß dieser Teil die doppelte Dicke der unveränderten Wand übertraf, daß ferner in der Höhe dieser Verdickung im Gefäßlumen Blutkörperchen bemerkbar waren, welche im ganzen übrigen Kanal fehlten; daß an einer Stelle derselben Vene ihre äußersten Schichten aufgelöst waren infolge der Anwesenheit von roten Blutkörperchen. Die drei erwähnten Umstände begründen die Annahme, daß eine venöse Schädigung nicht bloß in Verdacht gezogen, sondern angenommen werden muß.

Fig. 8.

Ich will es übergehen, die Möglichkeit zu erörtern, ob die Verdickung der Vene in einem Teil ihrer Wandung sich aufgrund des Vorhandenseins einer Klappe deuten ließe, da die Rückenmarkvenen keine Klappen besitzen und da ich nie, obgleich ich allerdings nicht Schnittserien gemacht habe, auch an Venen, in welchen die Verdickung allmählig abnahm, das Auftreten eines hellen Raumes beobachtete, der den Zwischenraum zwischen dem freien Rand der Klappe und der innern Gefäßwand vorstellte.

Die Veränderung der Vene entsteht, wie aus der oberflächlichen Untersuchung hervorgeht, vorwiegend auf Kosten der mittleren und äußeren Schichten der Wandung. Auch die kleinen Arterien bieten eine Verdickung der Wand dar, aber hier bemerkt man außer der Schädigung der venösen Schichten eine Vermehrung der Intima, so daß ich in einer lateralen Arterie des Marks beim Schaf ein fast vollständiges Verschwinden des Lumens feststellen konnte (Fig. 8).

Digitized by Google

Die Schädigung der Gefäßwandung stellt sicherlich eine der Wirkungen dar, die dem Pneumokokkus zukommen, nämlich die, im Gefäßsystem Veränderungen hervorzurufen, Wirkungen, welche auch der Bildung einer Haemorrhagie entsprechen können, deren Mechanismus so sehr kompliziert ist, weil Umbildungen sowohl im zirkulierenden Blut (in einer andern Arbeit werde ich mich über diesen Punkt aussprechen) entstehen könnten, welche nicht ohne Wirkung auf die Gefäßendothelien sein können, als auch Umbildungen der Gefäßnerven (Vasoconstrictoren), wie ich weiter unten erwähnen werde, ferner der Gefäßwandungen, die sich inbezug auf Durchlässigkeit und Cohäsion verändert zeigen, und endlich vielleicht des umgebenden Gewebes (Veränderung der Nervenzellen, Vermehrung der Kerne in der Neuroglia).

Jetzt ist es klar, daß die durch Pneumokokken hervorgerufenen Schädigungen der Gefäße einige Eigentümlichkeiten mit denen durch bakterielle oder chemisch-organische Gifte bewirkten gemeinsam haben, weil gerade Koniotzky (13) zeigte, daß durch diphteritisches Toxin die Venen und Arterien angegriffen werden, mit Leucocyteninfiltation in die Gefäßwandungen, und Zeliony (14) unter der Wirkung von Schlangengift Austritt der roten Blutkörperchen durch Diapedese fand. Gilbert und Lion ferner Bourges, Vincent, Widal und Besançon, Ballet und Lebon (15) stellten arterielle Hyperaemie in der mit verschiedenen Keimen (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Bacterium coli) zur Erzeugung von Myelitiden angestellten Versuchen fest. Ballet selbst zieht den Schluß, daß in den experimentellen Myelitiden die Gefäßerweiterung mit Ruptur und darauffolgender Blutung die Regel ist, daß die Endarteritis, die Verengerung des Gefäßkalibers, die perivasculäre, embryonale Infiltration zu den Ausnahmen gehören (16).

Für die von mir beobachteten Fälle würden nicht alle solche Ausnahmen gelten können, vielleicht weil die andern Autoren sich auf die Untersuchung der akuten Prozesse beschränkt haben, während ich die Erscheinungen, die andern Autoren nur ausnahmsweise vorkamen, an den nach langsamem Verlauf der paralytischen Prozesse eingegangenen Tieren gesehen habe. So oft der Prozeß sich langsam entwickelte, fand ich wenige Anzeichen, um ein älteres Auftreten der Blutung anzunehmen, indem ich selten an ihrem Sitze die Produkte der Blutzersetzung gefunden habe.

Außer diesen speziellen Eigenschaften der Gefäßschädigungen durch Einwirkung von Pneumokokken muß ich noch auf einen andern Punkt eingehen: Er betrifft den Sitz der Blutungen. Während

Digitized by Google

beim akut verendeten Kaninchen die Blutungen, mehr oder weniger groß, in den Organen der Leibeshöhle (Darm, Lungen, Thymus, Pericard) überwiegen und fast regelmäßig im Rückenmark fehlen, trifft man dagegen in den langsam verlaufenden Fällen der Infection keine Blutungen irgend welcher Art in den oben erwähnten Organen, sondern im Rückenmark.

Ein solcher haemorrhagischer Befund (welcher in den Fällen von raschem Tode an die durch Gaspard, Panum, Bergmann beschriebenen Wirkungen der putriden Intoxication erinnert und welcher systematisiert ist, wenn auch in seinem Sitz abweichend wie infolge von Phosphorvergiftung, beim schweren Icterus, bei acuter Leberatrophie) läßt infolge seiner verschiedenen Localisation an einen Gegensatz zwischen den visceralen und den Hautgefäßen denken, der noch deutlicher hervortritt bei der Erstickung infolge künstlichen Stillstandes der Atmung bei curarisierten Tieren. In unserem Falle würde der Gegensatz anstatt sich zwischen Haut- und Visceralgefäßen abzuspielen, zwischen letzteren und denen des Rückenmarks auftreten. Aber wenn man die Tatsachen recht in betracht zieht, findet man bei den Gefäßstörungen, die uns interessieren, nicht eine Erweiterung in einem Gefäßbezirk und eine Verrengerung in einem andern, wodurch man einen ausreichenden Gegensatz feststellen könnte.

Dagegen tritt bei der Pneumokokkeninfektion die Gefäßsschädigung klar zu Tage, die für die visceralen Organe zur Blutung führt, während sie diese im Rückenmark erst in zweiter Linie mit mehr oder weniger Verspätung hervorruft. Die Schädigung, der die Gefäße unterliegen, muß auf eine zerstörende Tätigkeit im vasoconstrictorischen Centrum [1]) zurückgeführt werden, vielleicht in Abhängigkeit von der pathologischen Veränderung der Nervenzellen, welche im Rückenmark nie der Wirkung des Giftes entgehen, mag dieses langsam oder schnell seine Wirkung entfalten. Aber was den Grund anlangt, weswegen mit größerer Leichtigkeit Blut in erster Linie aus den visceralen und in zweiter Linie aus den spinalen Gefäßen fließt, so kann ich keinen andern finden, außer den, der sich auf die Eigenschaften der Gefäßwandung stützt. Diese haben eine ihnen eigene Lebensfähigkeit im Zusammenhang mit physikalischen und chemischen Eigenschaften, sodaß die Gefäße, „auch wenn sie dem Nervensystem entzogen sind, spontane Veränderungen ihres Lumens

1) Charcot, Vulpian, Brown-Séquard, Maragliano bringen die pneumonische Paralyse mit einem Gefäßreflex in Zusammenhang.

Digitized by Google

zeigen, deren Rhytmus äußerst inkonstant ist" (17); und auf der andern Seite weiß man, „daß man nicht behaupten kann, daß die rhytmische Aktivität in allen Gefäßbezirken gleich und konstant sei" (18). Man weiß auch noch weiter, „daß die tonische und rhytmische Aktivität der Venen in Dunkel gehüllt und wenig studiert ist, weil in ihnen die muskulären Elemente selten sind und in den verschiedenen Regionen und Geweben sehr wechseln" (19). Der Gefäßrhythmus ist überdies „eine Wirkung der alternierenden Zusammenziehung und Ausdehnung des Sarkoplasmas der spindelförmigen Muskelzellen, mit denen die Tunica media der kleinen Arterien durchsetzt ist" (20). Zu diesen Erfahrungen muß man noch die andere nach Cohnheim sehr wahrscheinliche Tatsache hinzufügen, daß „jedes Organ von selbst die eigene Blutmenge regelt" (21). Die erwähnten Tatsachen müssen uns behilflich sein in der Deutung dessen, was ich oben über den Sitz der durch Pneumokokken hervorgerufenen Blutungen, der ja je nach der Zeit verschieden ist, auseinander gesetzt habe. Nun wurde eine verschiedene Aufeinanderfolge im Auftreten der Blutung nur in zwei Krankheiten beobachtet: beim Typhus und bei der Influenza. In der Zeit des Typhus acme werden die kleinen Visceralarterien geschädigt, während die Arteritis der Gliedmaßen erst am Ende der dritten Woche auftritt (22). Daher muß nach meinen Untersuchungen zum Typhus und zur Influenza auch der Pneumokokken-Prozeß hinzukommen, insbesondere in Hinsicht auf das Rückenmark, wegen der Fähigkeit späteintretende Extravasate zu bilden, die von den primären verschieden sind.

Wenn alle Forscher, die sich mit diesem Gegenstand beschäftigt und mit verschiedenen Keimen (Staphylokokken, Streptokokken, Bacterium coli, Pneumokokken) experimentiert haben, darin einig sind, daß die Blutungen eintreten, selbst wenn die Mikroben aus dem Organismus verschwunden sind (23), so kann ich nach meinen Studien über die Pneumokokken in Bezug auf die Blutungen behaupten, daß, obwohl ich keine spezifischen Keime in den Herden der spinalen Zerstörung gefunden habe, diese sich einstellt, wenn die Keime, sei es auch in ganz beschränkter Zahl, noch im Blute zirkulieren.

Immerhin nehme ich nicht allein infolge der Anwesenheit der Keime am Sitz der Gefäßschädigung, sondern besonders infolge der Tatsache (die ich an anderer Stelle erwähnt habe), daß Zellen und Gefäße des Marks selbst bei den rasch tötlichen Infektionen leiden, wenn die ganze Schädigung aller Wahrscheinlichkeit nach mehr auf

Digitized by Google

eine Toxaemie als auf eine Septicaemie zurückgeführt werden muß, mit den andern Forschern den toxischen Ursprung der Gefäßveränderungen an.

Was die Paralyse betrifft, so erweckt der Umstand, daß sie fast ausschließlich im vorgeschrittenen Verlauf der Infektion auftritt, d. h. der zeitliche Zusammenhang zwischen Paralyse im Leben und Blutungen bei der Sektion, den Gedanken, daß die Paralysen mehr zu den Blutungen als zu den Zellveränderungen in Beziehung stehen.

Eine solche Beziehung, die Goldscheider (24) und Marie so sehr betont haben, (welche die Autoritäten für die arterielle Theorie der Polymyelitis des Kindes sind), wird durch den Zusammenhang zwischen Zuständen bei Paralysen und bei Blutung bekräftigt. In der Tat wird, weil die motorischen Störungen durch Krampf oder Erschlaffung hervorgerufen sein können, das erstere beobachtet, wenn der Austritt des Blutes aus den Gefäßen beschränkt ist (punktförmige Blutungen bei Kaninchen sehr häufig) das letztere dagegen, wenn ein reichliches Extravasat stattfindet (wie es beim Schaf beobachtet wird).

Es geschieht aber noch mehr: Das Zurückgehen und Verschwinden der paralytischen Symptome ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Aufsaugung des ausgeflossenen Blutes zurückzuführen, während die paralytischen Erscheinungen dauernd blieben, wenn sie von einer Zerstörung der Nervenelemente abhingen.

Andererseits ist es wahrscheinlich, daß die Wirkungen der Blutungen, so beschränkt diese auch sein mögen, sich an Ort und Stelle des Extravasats fühlbar machen, und auch auf die Entfernung hin infolge der entsprechenden Zirkulationsstörungen. — Babes hat mit Varnali (25) die Bedeutung der Gefäßschädigungen bei infektiösen Myelitiden gezeigt.

Die beschränkten Veränderungen in den peripheren Nerven und in den Muskeln beweisen den sehr geringen Anteil, den sie bei der Entstehung der Paralysen haben müssen, sie stellen ihrem Auftreten nach im Vergleich zu denen des Rückenmarks sekundäre Erscheinungen dar.

* * *

Um kurz alles zusammenzufassen, was ich bei der Untersuchung der experimentellen Paralysen, die eine Folge der Wirkung des Pneumokokken-Virus sind, beobachten konnte, muß ich sagen, daß die motorischen Störungen eine Folge der Blutungen im Rücken-

Digitized by Google

mark sind und daß diese von Schädigungen der arteriellen und venösen Blutgefäße abhängen, in einem bis jetzt unbekannten Zusammenhang mit dem verspäteten Eintreten bei langsamem Krankheitsverlauf.

Nachdem nun diese neuen Einzelheiten festgestellt sind, nötigen mich die Resultate meiner Beobachtungen über diesen Gegenstand die Untersuchungen fortzusetzen, wie ich auch jetzt damit beschäftigt bin, das Schicksal der Blutgefäße in den verschiedenen Teilen des unter dem Fränkelschen Pneumokokkus leidenden Organismus festzustellen. Dann wird es vielleicht möglich sein, auch neue Gründe zu finden, durch die man den Mechanismus der frühzeitigen Blutung in den Organen der großen Leibeshöhlen und der später eintretenden in denen des Rückenmarks erklären kann.

Wir werden auch nicht, wenn wir uns mit der pathologisch-anatomischen Untersuchung befassen, die biologische Untersuchung auf Babes' (25) Andeutung unberücksichtigt lassen dürfen, welcher Paralysen mit Blutungen im Mark auftreten sah, als er kleine Dosen von Pestgift, die einen verzögerten Tod des Tieres herbeiführten, anwandte, ohne die Beobachtungen von Ehrlich (27), von Madsen (28) zu übergehen, nach welchen das diphterische Toxin die Eigenschaft besitzt, späte Paralyse zu erzeugen.

Literatur.

1) Ich habe diese und andere historischen Notizen in der Publikation „Patologia delle Mieliti infettive" von Dr. Michelangelo Luzzatto gefunden. — Rom — Società editrice Dante Alighieri — 1901.
2) Idem. pag. 20.
3) Husham — De Febribus — Venetiis — 1768 (referiert von Fedeli).
4) Luzzatto — l. c. pag. 75.
5) Lorenzo Bellini — Opuscula practica de morbis pectoris — Frankfurt und Leipzig 1718 (von Fedeli referiert).
6) Carlo Fedeli — Di una emiplegia in un pneumonico — Riforma medica Nr. 7—8. 1905.
7) Gilbert Ballet — Leçons de clinique médicale — pag. 420. Paris 1897.
8) Fr. Mennes — Das Antipneumokokkenserum und der Mechanismus der Immunität des Kaninchens gegen den Pneumokokkus. — Zeitschrift f. Hyg. Bd. XXV. S. 433, 1897.

Digitized by Google

9) Gubler. — Des paralysies dans leurs rapports avec les maladies aigües et en particulier des paralysies asthéniques diffuses des convalescents. Archiv. géner. de méd.; t. 16. sér. 5, von Fedeli referiert.
10) Lépine — Emiplegia pneumonica — 1871. (Von Fedeli referiert.)
11) Babes et Varnali — Les myélites infectieuses: von Redlich referiert im Centralbl. f. allg. Pathologie, 1898, p. 118.
12) Gilbert Ballet. — l. c. pag. 430.
13) Koniotzky — Recherches sur les lésions vasculaires provoquées par les toxines diphtériques — Annales de l'institut Pasteur, p. 159, 1902.
14) Zeliony — Pathologisch-histologische Veränderungen quergestreifter Muskeln an der Injektionsstelle des Schlangengiftes — Virchow's Archiv Bd. 179, H. 1. 1905.
15) Ballet — l. c. pag. 430.
15) Ballet — l. c. pag. 430.
16) Idem — " " 433.
17) Cohnheim — Lezioni di patologia generale — Italienische Uebersetzung 1884, pag. 82.
18) Luciani — Fisiologia dell' uomo — Vol. I, pag. 308.
19) Idem. " " " " " " "
20) Idem. " " " " " " "
21) Cohnheim — l. c. pag. 83.
22) G. H. Roger — Les maladies infectieuses. Paris 1902, pag. 954.
23) Idem. pag. 818.
24) Goldscheider — Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. XXIII, H. 5—6, 1893 (von Luzzatto referiert).
25) Babes u. Varnali — l. c.
26) Babes — Ueber den Einfluß der verschiedenen Infektionen auf die Nervenzellen des Rückenmarks. Berl. klin. Wochenschr. 1898, pag 37.
27) Ehrlich — Klin. Jahrb. 1897 (von Koller und Wassermann referiert [Handbuch der pathogenen Mikroorganismen 1903 Bd. I. pag. 283]).
28) Thorvald Madsen — La constitution du poison diphtérique. Annales de l'Institut Pasteur 1899 — p. 827.

Digitized by Google

XXII.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg. (Prof. Dr. v. Krehl.)

Über die Schweissekretion im Fieber.

Von

Doz. Dr. Schwenkenbecher und Dr. Inagaki.

Von jeher hat man dem Verhalten der Schweißabsonderung im Verlaufe fieberhafter Krankheiten ein tieferes Interesse entgegengebracht. Dazu mußte allein schon die alte Erfahrung am Krankenbett führen, daß gesteigerte Transpiration mit Entfieberung und Abklingen der Krankeitserscheinungen sehr häufig zusammentrifft. Der Ausbruch eines starken Schweißes hat deshalb für eine Reihe von Infektionskrankheiten die Bedeutung eines erwünschten, die Nähe der Krise und Genesung verheißenden Symptoms gewonnen. Das gilt in erster Linie für die Pneumonie. Aber auch bei allen anderen Fieberkrankheiten, die in der Regel nicht mit kritischem Schweiß enden, sieht man nicht selten vorübergehende oder auch dauernde Besserung des Zustandes, die durch einen Schweißausbruch eingeleitet wird. Man kennt dies besonders bei septischen Erkrankungen, bei der Miliartuberkulose, der Meningitis, auch bei Bronchitiden, Anginen u. a. Diese Beobachtung besagt indes nur, daß bei sinkender Fiebertemperatur sehr häufig lebhafte Schweißabsonderung eintritt, die um so erheblicher zu sein pflegt, je schroffer der Temperaturabfall ist.

Man hat oft irrtümlicherweise den ergiebigen Wasserverlust durch die Haut in solchen Fällen als wesentliche Ursache des Temperaturfalles angesprochen, und auch in unseren Tagen ist die Idee einer entfiebernden Wirkung der Schweiße noch nicht ganz vergessen. So findet man z. B. bisweilen noch die Angabe, daß beim Gelenkrheumatismus das Fieber in der Regel deshalb nur mäßig hoch sei, weil die Kranken fast beständig schwitzten.

Digitized by Google

Die Unrichtigkeit einer solchen Vorstellung darzutun, ist gerade darum immer wieder notwendig, weil therapeutische Versuche, welche den Ausbruch von Schweiß bei Hochfiebernden bezwecken, unter Umständen schweren Kollaps herbeiführen und so das Leben des Kranken gefährden können. Es gilt das natürlich nur für schwere Erkrankungen, wie die Pneumonie; bei leichteren Affektionen, wie bei Bronchitiden, Anginen, dürften diaphoretische Maßnahmen aus anderen Gründen durchaus förderlich sein.

Jedenfalls aber sind die früher beliebten Pilocarpingaben bei der Pneumonie zum mindesten zwecklos, was durch eine Reihe von guten Beobachtungen erwiesen ist. Denn erstens gelingt es nicht leicht, auf der Höhe des Fiebers stärkeren Schweißausbruch zu erzielen, ohne gleichzeitig andere schwere Vergiftungssymptome hervorzurufen, und zweitens findet eintreffendenfalls nicht einmal die gewünschte Entfieberung statt, da die Wärmeproduktion mit der steigenden Schweißbildung zunimmt. Denn Pilocarpin führt, wie Frank und Voit[1]) am Hunde zeigen konnten, wohl infolge der gesteigerten Drüsenfunktion zu vermehrter Wärmebildung, und es ist durchaus wahrscheinlich, daß sich der Mensch, auch der fiebernde, ebenso verhält. Jedenfalls ist in der Literatur eine größere Anzahl von Beobachtungen niedergelegt, die zeigen, daß bei Pneumoniekranken die Körpertemperatur nach Pilocarpin nur wenig oder gar nicht sank, obwohl profuser Schweiß eintrat.[2])

Schon vor 30 Jahren hat Liebermeister[3]) sich gegen die Auffassung gewandt, daß der Schweißausbruch bei der Entfieberung das Primäre sei. Er erwähnt bei Besprechung dieser Frage die Beobachtung, daß die einfache Befeuchtung der Haut, z. B. durch andauerndes Benetzen mit Wasser auf der Fieberhöhe eine nur sehr geringe entwärmende Wirkung hat.

Es ist also in der Regel die Abnahme der Körpertemperatur im Schweißstadium nicht allein auf die vermehrte Wasser- und Wärmeabgabe zurückzuführen. Vielmehr wird diese Wirkung bedingt durch das Ineinandergreifen eines komplizierten Regulationsmechanismus, welcher gleichzeitig die Wärmebildung beschränkt und die Wärmeabgabe erhöht. Und diese Regulationsvorrichtung tritt in Kraft, wenn die Wirkung des Infektes ganz oder vorüber-

1) O. Frank u. F. Voit: Zeitschr. f. Biologie Bd. 44. Neue Folge Bd. 26 S. 116. 1903.

2) Rosenberger: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 59, S. 561. 1897.

3) Liebermeister: Handbuch d. Pathologie u. Therapie des Fiebers. Leipzig. Vogel. 1875. S. 364.

Digitized by Google

gehend aufhört; sie kann auch ausgelöst werden durch die Darreichung bestimmter Antipyretica (Filehne).[1])

Wir beobachten profusen Schweiß auch bei steigendem Fieber. Das kennt man am besten beim akuten Gelenkrheumatismus. Für den Schweißfriesel ist diese Erscheinung geradezu charakteristisch, auch bei der akuten Miliartuberkulose und in einzelnen Fällen von Sepsis tritt sie zuweilen auf.

Immermann[2]) erwähnt starken Schweißausbruch als häufige Begleiterscheinung bei hyperpyretischen Temperatursteigerungen, während Wunderlich[3]) den Schweiß bei anwachsender Temperatur als ein Zeichen von sehr ernster prognostischer Bedeutung ansieht.

In der Regel zeigt aber beim Anstieg und auf der Höhe des Fiebers die Haut keine lebhaftere Absonderung, und es imponieren deshalb jene Fälle als Ausnahmen, die einer besonderen Erklärung bedürften.

Man nimmt allgemein an, daß im steigenden Fieber, namentlich bei typischem Schüttelfrost, die Hautwasserabgabe unter den Normalwert herabsinkt. Für die Höhe des Fiebers findet man dagegen verschiedene Angaben. Das stimmt völlig überein mit der Erfahrung, die jeder Arzt bei der Untersuchung verschiedener Fieberkranker macht. So verhält sich z. B. die Haut von Typhuskranken während der ersten Zeit durchaus verschieden. Bei dem einen ist sie heiß und trocken, bei einem andern vom Schweiß benetzt. Zum Teil ist dieser Befund wohl nur scheinbar different und wird durch eine verschiedene Fieberrichtung erklärt. Es befand sich eben der erste der beiden Typhuskranken in steigendem und der andere in fallendem Fieber. Denn schon die relativ geringen Tagesschwankungen der Körpertemperatur gehen, auch in der sog. Continua, oft mit sichtbaren Änderungen der Hautwasserbildung einher.

Es gibt ferner noch andere Umstände, welche eine derartige Verschiedenheit bedingen können. Wir wissen, daß Stoffwechsel und Wärmehaushalt des Fieberkranken hauptsächlich durch drei sich miteinander nicht fest verknüpfende Prozesse bestimmt werden. Das sind der Infekt und seine Wirkung auf den Stoffwechsel, die Erhöhung der Körpertemperatur und der partielle Hungerzustand. Die Kombination dieser drei Momente, das mehr oder weniger erheb-

1) Filehne: Berliner klin. Wochenschr. 1882 Nr. 45 u. 1883 Nr. 6.
2) Immermann: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 12 S. 176, 1873.
3) Wunderlich: Arch. d. Heilkunde IX. (1868) S. 6.

Digitized by Google

liche Übergewicht des einen, das Zurücktreten, ja völlige Fehlen des andern, ist sowohl für den ganzen Wärmehaushalt als auch im besonderen für die Wasserabgabe der Haut von entscheidender Bedeutung.

Dazu kommen noch bestimmende Faktoren anderer Art. Die Schweißsekretion steht unter dem Einflusse des Nervensystems und der Psyche. Wie verschieden stark aber sind diese bei den verschiedenen Infektionskrankheiten und in den einzelnen Fällen derselben Krankheit beteiligt! Während z. B. der eine Typhuskranke völlig klar, nur etwas teilnahmlos ist, hat ein anderer lebhafte Delirien, und der dritte liegt in tiefster Bewußlosigkeit.

Und bedenkt man noch, daß veränderte Atmung, ferner Nahrung, Bedeckung, Schlaf und Bewegung, die Temperatur des Zimmers auf die Hautwasserbildung des Kranken einwirken, so wird man die Schwierigkeit ermessen, in einem bestimmten Fall den Anteil jedes einzelnen Faktors herauszufinden.

Die Frage aber, die uns wegen ihrer Bedeutung für die theoretische Betrachtung des Fieberprozesses besonders interessiert, lautet: Ist bei Infektionskrankheiten lediglich infolge des Fiebers die Wasserabgabe der Haut verändert, und stehen solche Veränderungen in irgendeiner Beziehung zur Körpertemperatur und den einzelnen Fieberbewegungen.

Zur Lösung dieser Aufgabe, die den Gegenstand der vorliegenden Arbeit bildet, reicht aber die einfache Erfahrung am Krankenbett nicht mehr aus; hier müssen experimentelle Untersuchungen zu Hilfe genommen werden.

Im vergangenen Jahre hat Lang[1]) mit unserem Apparat an einer größeren Reihe von Tuberkulinfiebernden die Wasserausscheidung durch Haut und Lungen geprüft. Bei seinen Kranken zeigte sich die Wasserverdunstung durch die Lungen um etwa 50% der normalen vermehrt, während die Wasserabgabe der Haut im Anstieg und auf der Höhe des Fiebers keine wesentliche Änderung gegen die Norm aufwies. Da, wie gesagt, diese Beobachtungen lediglich an Patienten gewonnen waren, die infolge von Tuberkulineinspritzungen, also nur kurze Zeit, fieberten, hielten wir es für erforderlich, noch einmal Experimente an Kranken mit länger dauerndem Fieber vorzunehmen. Wir wählten hierzu Patienten mit Typhus abdominalis.

In einzelnen Fällen führten wir unsere täglich angestellten Untersuchungen von den ersten Krankheitstagen bis zur Rekonvales-

1) Lang: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 343, 1904.

Digitized by Google

zenz durch, so daß wir glauben, nicht nur über die Schweißsekretion im Fieber, sondern auch über ihr Verhalten im Verlaufe des Abdominaltyphus ein gewisses Urteil abgeben zu können.

Was unsere Versuchsmethode anlangt, so verweisen wir auf die ausführliche Beschreibung derselben an anderer Stelle [1]).

In der gleichen Weise wie früher bestimmten wir bei möglichst unveränderter Lufttemperatur (Kastentemperatur = 27° C) die in einer Stunde von der Körperoberfläche, mit Ausnahme des Kopfes, produzierte Wassermenge.

Die folgenden Tabellen geben unsere Beobachtungen wieder.

Die in Tabelle I mitgeteilten Werte sind in einem leichten Falle von Typhus abdominalis gewonnen worden. Die täglichen Untersuchungen erstrecken sich über zwei Wochen; sie umfassen die Zeit vom 8. Krankheitstage bis zur Reconvaleszenz. Aus ihnen ergibt sich folgendes:

Die zu verschiedenen Zeiten abgesonderten Schweißmengen zeigen einmal weit größere Schwankungen als bei gesunden Menschen [2]), und zweitens wird im Verlaufe der Krankheit die gelieferte Hautwassermenge von Tag zu Tag geringer.

Der Wert Nr. 4 (19 g pro Stunde; 33 g pro Stunde und 100 kg) fällt als zu niedrig aus der Reihe heraus, weil infolge einer Kochsalzgabe von 10 g pro Tag eine mäßige Diurese entstanden war. Diese Kochsalzdosen wurden an zwei bis drei Tagen aus Gründen, die hier nicht zu erörtern sind, diesem und fast allen anderen Kranken verabfolgt. Wir sehen ferner noch eine Steigerung der Wasserausscheidung in Nr. 11, für die wir keine Ursache finden konnten. Die übrigen Schwankungen erklären sich leicht. Die Vermehrung in Nr. 2 ist darauf zurückzuführen, daß die Untersuchung bei sinkendem Fieber stattfand; die geringe Größe der Wassermenge in Nr. 6 beruht zum Teil auf der etwas niedrigeren Kastentemperatur.

Infolge dieser Differenzen der Hautwasserbildung, die zum großen Teil durch Höhe und Richtung des Fiebers selbst veranlaßt sind, ist es selbstverständlich ausgeschlossen, aus einem einstündigen Versuche Schlüsse auf die während eines Tages ausgeschiedene Schweißmenge zu ziehen. Hierzu können nur langdauernde Expe-

1) Schwenkenbecher: Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 56, 1903. Lang: ebenda Bd. 79. S. 343. 1904.

2) Vgl. Schwenkenbecher l. c. S. 46

Digitized by Google

Tabelle I.

Ludwig W., Tagelöhner, 18 Jahr, mittelgroß, schlank, mager.
Typhus abdominalis (Paratyphus A).
Vom 8. Krankheitstage ab untersucht.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °	Relative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp.[1] °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg[2]	Körpergewicht	Bemerkung
1	23. 1. 05 $3^{30}-4^{30}$	27,0	35	38,7—39,0	34	58	58,4	
2	24. 1. $3^{20}-4^{20}$	27,4	41	39,1—38,4	55	95	57,8	
3	25. 1. $3^{25}-4^{25}$	27,8	42	39,4—39,0	40	69	57,8	10 g Salzzusatz zur Nahrung
4	26. 1. $3^{25}-4^{25}$	27,7	37	39,0—38,9	19	33	57,1	10 g Salzzusatz zur Nahrung
5	27. 1. $3^{30}-4^{30}$	27,7	37	39,0—38.4	31	55	56,3	
6	28. 1. $6^{05}-7^{05}$	26,5	42	38,6—38,5	17	30	56,1	
7	29. 1. $9^{15}-10^{05}$	27,2	41	36,8—36,8	20	36	55,4	
8	30. 1. $3^{30}-4^{30}$	27,4	39	38,6—38,6	12	22	55,4	
9	31. 1. $3^{30}-4^{30}$	27,5	41	38,3—38,7	14	25	55,2	
10	1. 2. $3^{20}-4^{20}$	27,1	41	37,7—37,9	11	20	54,5	
11	2. 2. $3^{30}-4^{30}$	27,4	44	37,1—37,3	29	53	54,4	
12	3. 2. $3^{25}-4^{25}$	27,0	41	36,6—36,7	11	20	54,4	
13	4. 2. $3^{25}-4^{25}$	27,0	42	36,4—36,7	14	26	53,6	
14	5. 2. $11^{40}-12^{40}$	27,0	42	36,3—36,2	7	13	53,4	
15	6. 2. $11^{25}-12^{25}$	27,7	44	36,8—37,0	12	23	53,3	

1) Vor und nach dem Versuche.

2) Von einer Berechnung der Hautwasserabgabe auf die Einheit der Körperoberfläche haben wir Abstand genommen, da die Meeh'sche Formel nur für normal genährte, kräftige Individuen gültig ist. Auch die Brauchbarkeit der Bouchard'schen Methode, welche von einer Bestimmung der Körpergröße, des Gewichtes, des Brust- und Bauchumfanges ausgeht, ist an so rapid abmagernden Menschen, wie Typhuskranken, noch nicht erprobt.

Digitized by Google

rimente dienen. Ob aber solche an schwerkranken, fiebernden Menschen überhaupt ausführbar sind, ist ohne weiteres nicht zu sagen.

Wohl aber werden auch unsere relativ kurzen Versuche z. B. den Schluß erlauben, daß bei dem Patienten W. in der ersten Zeit seines Abdominaltyphus die Schweißsekretion durchschnittlich lebhafter ist als in den späteren Perioden.

Da beim normalen, nüchternen Menschen nach zahlreichen, gleichartigen Versuchen der stündliche Wasserverlust durch die Haut für 100 Kilogramm Körpergewicht im Mittel auf 40g (30—50) zu veranschlagen ist, so ergibt die Untersuchungsreihe der Tabelle I noch eine weitere Folgerung: In den ersten Beobachtungstagen überschreitet bei W. die Wasserabgabe der Haut deutlich die normale Größe; im weiteren Verlaufe des Typhus sinkt sie allmählich unter die Norm und erreicht schließlich so kleine Werte, wie wir sie bei Patienten mit schwerer Anämie, Schrumpfniere oder Diabetes kennen.

Auch bei einem tötlich verlaufenden, sehr schweren Typhus (siehe Tabelle II) zeigte sich während der ersten Zeit der Continua diese Vermehrung der Hautwasserbildung.

Tabelle II.

Jakob K., Ziegelarbeiter, 32 Jahre; groß, kräftig, gut genährt. Typhus abdominalis. Vom 8. Krankheitstage ab untersucht. Am 12. 12. 04, am 15. Krankheitstage gestorben.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	Relative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp. °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
16	5. 12. 04 4^{15}—4^{45}	26,5	50	40,0	30	45	66,3	
17	6. 12. 11^{30}—12^{30}	27,1	54	39,9—39,5	45	69	65,3	
18	7. 12. 3^{10}—4^{10}	27,4	56	39,4—39,5	44	67	63,8	
19	8. 12. 11^{30}—12^{30}	27,3	47	39,8—39,8	36	57	63,4	

Bei diesem Kranken Jakob K., der in vier Beobachtungstagen eine durchschnittliche Schweißmenge von 59 g pro Stunde und 100 kg produziert, wird der Mittelwert um 19g, also um ca. 30 Proz. übertroffen. Die hier wiedergegebenen Versuche sind am 8., 9., 10. und 11. Krankheitstage ausgeführt worden.

Digitized by Google

Karoline D. (siehe Tabelle III) litt an einem mittelschweren Typhus, an dessen 13. bis 20. Tage die Patientin mit unserem Apparat untersucht wurde. Eine weitere Beobachtung stammt vom 22. Krankheitstage. Die Temperaturkurve zeigte in den Tagen der Untersuchung einen ziemlich unregelmäßigen Verlauf.

Tabelle III.

Karoline D., Ladnerin, 21 Jahre; mittelgroß, ziemlich mager. Typhus abdominalis; vom 13. Krankheitstage ab untersucht.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	Relative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp. °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
20	12. 1. 05 3^{15}—4^{15}	27,2	43	38,3—38,2	34	70	48,7	
21	13. 1. 3^{35}—4^{35}	27,2	49	38,7—38,3	63	131	48,0	
22	14. 1. 4^{15}—5^{15}	27,5	41	38,9—38.7	35	73	47,9	10 g Salzzusatz zur Nahrung
23	15. 1. 11^{50}—12^{20}	26,9	34	35,8—36,9	8	17	47,5	10 g Salzzusatz zur Nahrung
24	16. 1. 3^{15}—3^{55}	26,9	30	37,4—37,4	27	58	46,3	
25	17. 1 3^{30}—4^{30}	27,0	37	37,5—37,2	23	50	46,1	
26	18. 1. 3^{20}—4^{20}	27,3	39	38,0—39,0	22	48	46,0	
27	19. 1. 3^{25}—4^{25}	27,2	38	39,0—38,7	21	46	45,8	
28	21. 1. 11^{40}—12^{40}	27,3	35	38,7—38,1	23	50	46,3	

Bei dieser Patientin ist die Wasserabgabe der Haut in den ersten Tagen ebenfalls vermehrt, während sie in den letzten Beobachtungen sich der normalen Größe nähert.

Der Versuch Nr. 23 gibt ein gänzlich abweichendes Resultat. Der hier gefundene Wert ist wesentlich niedriger als alle anderen (8 g Wasser pro Stunde, 17 g pro Stunde und 100 kg); wir glauben diesen Befund verschiedenen Ursachen zuschreiben zu können. Erstens fiel die betreffende Beobachtung auf einen Salztag, ferner zeigte das Fieber an jenem Morgen eine sehr tiefe, langanhaltende Remission, und endlich stieg während des Versuches die Temperatur von 35,8° auf 36,9° und später in einem großen Zuge bis auf 38,7°.

Digitized by Google

Das Untersuchungsergebnis dürfte also durch die Kochsalzdiurese, die starke Remission und den scharfen Temperaturanstieg veranlaßt worden sein.

Bei einer anderen Kranken, Margarethe St., gelang es uns, die Hautwasserabgabe während eines Typhusrezidivs zu bestimmen, und zwar vom ersten Tage desselben bis zur Rekonvaleszenz. In Tabelle IV tritt das von Tag zu Tag zunehmende, allmähliche Sinken

Tabelle IV.

Margarethe St., Fabrikarbeiterin, 18 Jahre, mittelgroß, sehr mager. Am 15. 12. 04, am 37. Krankheitstage, am 17. fieberfreien Tage eines Typhus abdominalis bekommt sie ein Rezidiv. Im Harn anfangs viel Albumen.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	Relative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp. °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
29	15. 12. 04 11^{30}—12^{30}	26,7	45	38,4—39,2	23	50	46,2	
30	16. 12. 12^{00}—1^{00}	27,1	49	38,7—38,7	19	41	46,0	
31	17. 12. 3^{10}—4^{10}	27,2	58	39,2—39,6	22	47	46,5	10 g Salzzusatz zur Nahrung
32	18. 12. 10^{35}—11^{05}	26,7	46	38,0—38,5	16	35	45,8	10 g Salzzusatz zur Nahrung
33	19. 12. 11^{25} 12^{25}	27,2	49	38,0—39,3	14	31	44,6	
34	20. 12. 11^{30}—12^{30}	27,1	42	37,8—38,2	10	23	44,1	
35	21. 12. 11^{00}—12^{00}	26,9	38	36,9—37,4	15	34	43,7	
36	22. 12. 11^{00}—12^{00}	26,8	39	36,4—36,5	10	23	43,6	
37	2. 1. 05 4^{00}—5^{00}	26,7	40	normal	27	60	44,6	Rekonvaleszenz
38	5. 1. 7^{35}—8^{35}	27,2	41	normal	21	45	46,6	"
39	6. 1. 12^{50}—1^{50}	27,1	50	normal	54	116	—	nach d. Mittagessen; hat geschwitzt währ. des Versuchs.

der Wasserbildung ebenfalls zutage. Die Zahlen überschreiten hier auch in den ersten Krankheitstagen kaum die obere Grenze des Normalen; erst in der Rekonvaleszenz zeigen sich wieder höhere Werte.

Digitized by Google

Tabelle V enthält die an einem Kranken mit sehr schwerem Typhus gewonnenen Resultate. Während der mittleren vier Versuchstage erheben sich die bestimmten Wassermengen nicht über die für den Gesunden geltenden Durchschnitt, ein Umstand, der nur zum Teil durch die sich einstellende Kochsalzdiurese erklärt werden kann.

Tabelle V.

Johann R., Buchbinder, 20 Jahre; großer, kräftiger, fettreicher Mann. Sehr schwerer Typhus abdominalis. Vom 9. Krankheitstage ab untersucht. Am 24. 1. 05, am 22. Krankheitstage, gestorben.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	Telative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
40	12. 1. 05 $10^{40}-11^{40}$	27,7	38	39,7—39,8	45	67	67,3	
41	13. 1. $10^{35}-11^{35}$	27,8	41	39,2—39,7	47	71	66,5	
42	14. 1. $11^{45}-12^{25}$	27,8	38	40,0—40,0	25	37	66,7	10 g Salzzusatz zur Nahrung
43	15. 1. $7^{45}-8^{45}$	27,4	31	39,5—39,5	27	41	66,1	10 g Salzzusatz zur Nahrung
44	16. 1. $6^{55}-7^{55}$	27,6	31	40,2—40,4	22	34	65,4	
45	17. 1. $11^{35}-12^{05}$	28,1	33	39,0—39,6	27	42	64,9	
46	18. 1. $11^{10}-12^{10}$	27,9	37	39,7—39,8	47	73	64,5	
47	19. 1. $11^{20}-12^{20}$	28,3	39	39,8—39,5	38	59	64,5	

Ein Kranker, der im Stadium der steilen Kurven bei fallender Temperatur untersucht wurde, produzierte ganz besonders große Schweißmengen (siehe Tabelle VI). Sie überschritten den Normalwert um das Zwei- bis Dreifache. In der Rekonvaleszenz zeigte derselbe Patient bei einmaliger Untersuchung normales Verhalten.

An einer Frau mit schwerer Sepsis (Tabelle VII) konnten wir leider nur zwei Versuche anstellen, einen bei steigendem, den anderen bei sinkendem Fieber. Im ersten Falle war die Wasserproduktion normal, im zweiten mehr als doppelt so groß.

Um aus einer möglichst großen Zahl gleichartiger Untersuchungen Mittelwerte für die einzelnen Perioden des Fiebers

Digitized by Google

Tabelle VI.

Franz H., Bäcker, 24 Jahre. Mittelgroß, mager. Typhus abdominalis 12. und 13. Krankheitstag. Starke Temperaturremissionen.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	Relative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp. °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
48	13. 12. 04 3^{15}—4^{15}	27	49	38,9—38,5	50	77	—	
49	14. 12. 2^{40}—3^{40}	27,4	51	38,7—38,3	85	132	64,5	
50	5. 1. 05 3^{25}—4^{25}	27,8	41	normal	24	39	62,1	Rekonvaleszenz

Tabelle VII.

Albertine B., Maurersfrau, 23 Jahr. Groß, sehr dick und kräftig. Sepsis. Am 11. und 12. Krankheitstage untersucht. Am 16. Krankheitstage gestorben.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	Relative Feuchtigkeit im Kasten %	Achsel-Temp. °C	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
51	8. 1. 10^{20}—11^{20}	28,2	42	40—40,1	22	36	62,2	
52	10. 1. 10^{15}—11^{15}	27,8	45	38,7—38,1	52	86	60,6	

geben zu könen, haben wir noch einen großen Teil der Beobachtungen Langs in Tabelle VIII vereinigt. Die Langschen Versuche sind zwar, wie gesagt, an Tuberkulinfiebernden angestellt worden, während unsere Resultate vorwiegend an Typhuskranken gewonnen wurden. Da nun aber alle bisherigen Erfahrungen dafür sprechen, daß die Entstehung und das Wesen des Fiebers trotz verschiedener Ätiologie als einheitlich und gleichartig anzusehen sind, so werden wir berechtigt sein, aus beiden Versuchsreihen gemeinsam unsere Schlüsse zu ziehen.

Bei steigender Fiebertemperatur, erwarten wir entweder eine Einschränkung der Wasserabgabe oder wenigstens keine Ver-

Digitized by Google

Tabelle VIII.

Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °	rel. F. %	Achsel-Temp.	Hautwasser pro Stunde g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Körpergewicht	Bemerkung
53	27. 3. 04 11^{30}—12^{30}	27,2	68	37,5—37,4	32	65	49	Lang Nr. 8. Am 27. 3. 04 6^{00} a. m. 2 mg Tuberkulin
55	3. 4. 04 5—6^{00}	27,0	66	38,8—38,8	22	45	49	Lang Nr. 6. Vor 17 Stunden 10 mg Tuberkulin
56	3. 4. 04 6^{30}—7^{30}	27,2	68	38,6—38,3	26	53	—	Lang Nr. 7. Vor 18½ Stunden 10 mg Tuberkulin
57	30. 3. 04 6^{15}—7^{15}	27,0	65	38,5—38,8	31	51	60,9	Lang Nr. 14. Am 30. 3. 04 10 h a. m. 10 mg Tub.
58	31. 3. 04 9^{30}—10^{30}	27,2	72	37,6—37,6	28	46	—	Lang Nr. 13. Dieselbe Injekt.
59	31. 3. 04 4^{45}—5^{45}	27,1	69	39,4—39,4	22	39	56,3	Lang Nr. 24. Am 30. 3. 04 7 h. a. m. 5 mg Tuberkul.
60	31. 3. 04 7^{15}—8^{15}	26,9	67	39,4—39,4	15	27	—	Lang Nr. 25. Dieselbe Injekt.
61	1. 4. 04 11^{15}—12^{15}	27,4	67	39,2—39,6	21	37	—	Lang Nr. 26. Dieselbe Injekt.
62	1. 4. 04 4^{50}—5^{50}	27,0	67	38,6—39,9	15	27	—	Lang Nr. 27. Dieselbe Injekt.
63	16. 4. 04 5^{30}—6^{30}	27,3	63	38,4—38,3	26	46	57	Lang Nr. 38. 15. 4. 04 11 h Abds. 1 mg Tub.
64	16. 4. 04 7^{30}—8^{30}	27,1	62	38,3—38,4	17	30	—	Lang Nr. 37. Dieselbe Injekt.
65	18. 4. 04 3^{00}—4^{00}	26,9	55	37,3—38,0	19	33	—	Lang Nr. 40. Spontanes Fieber.
66	18. 4. 04 5^{15}—6^{15}	27,0	57	38,0—37,9	17	30	—	Lang Nr. 39. Spontanes Fieber.
67	22. 4. 04 5^{30}—6^{30}	27,4	58	38,0—37,6	39	68	57	Lang Nr. 47. 21. 4. 04 11 h Abds. 1 mg Tub.
68	25. 4. 04 11^{40}—12^{40}	27,7	60	38,5—39,0	28	44	63,5	Lang Nr. 53. 24. 4. 04 9 h Abds. 10 mg Tub.
69	25. 4. 05 4^{00}—5^{00}	27,6	67	39,2—38,5	60	94	—	Lang Nr. 54. Dieselbe Injekt., vor 3 Std. gegessen.
70	25. 4. 05 7^{30}—8^{30}	27,7	64	38,6—38,7	29	46	—	Lang Nr. 55. dieselbe Injekt.
71	27. 4. 04 11^{50}—12^{50}	27,1	61	38,9—39,0	18	29	62	Lang Nr. 60. 26. 4. 04 9^{00} Abds. 10 mg Tub.
72	27 4. 04 3^{50}—4^{50}	27,1	62	38,8—39,1	17	27	—	Lang Nr. 61. dieselbe Injekt.
73	27. 4. 04 7^{00}—8^{00}	27,2	62	38,8—38,7	22	36	—	Lang Nr 59. Dieselbe Injekt.
74	30. 4. 04 7^{00}—8^{00}	27,2	62	38,8—38,5	26	63	41	Lang Nr. 64. 29. 4. 04 10^{30} Abds. 5 mg Tub.
75	1. 5. 04 3^{05}—3^{05}	27,2	63	38,2—38,7	24	36	66	Lang Nr. 66. 30. 4. 04 11 h Abds. 10 mg T.

Digitized by Google

Tabelle IX.

Die Wasserabgabe der Haut im Fieberanstieg.

Temp.[1] (Achselhöhle)	Hautwasser pro Stunde u. 100 kg g		Nr. des Versuchs	Differenz der Achseltemperaturen vor und nach dem Versuche
37,1	34	30	35	0,5
37,6	33		65	0,7
38,0	23		34	0,4
38,4	36	38	75	0,5
38,5	25		9	0,4
38,5	48		26	1,0
38,7	44		68	0,5
39,3	27	38	62	1,3
39,3	42		45	0,6
39,4	37		61	0,4
39,4	47		31	0,4
39,5	71		41	0,5

Tabelle X.

Differenz der Achseltemperaturen vor und nach dem Versuche	Hautwasser pro Stunde u. 100 kg g	
+ 0,4°	23	33
	25	
	37	
	47	
+ 0,5°	34	46
	36	
	44	
	71	
+ 0,6°	42	
+ 0,7°	33	
+ 1,0°	48	
+ 1,3°	27	

mehrung derselben zu finden. Wie der Tabelle IX zu entnehmen ist, bleibt in der Tat beim steigenden Fieber die Wasserausscheidung durchweg an der unteren Grenze der Norm (= 30g pro Stunde und 100 kg), sie erreicht selbst bei einem Fieber über 39° nicht den normalen Mittelwert von 40g.

Ferner aber sehen wir, daß die Wasserbildung um so größer

1) Mittel der Temperaturen vor und nach dem Versuche.

Digitized by Google

ist, je höher die Körpertemperatur des Fiebernden ist. Dagegen zeigt sich keine Beziehung zwischen Steilheit des Temperaturanstiegs und der Größe der Hautwasserabgabe. Man ist leicht geneigt anzunehmen, daß, je schroffer die Temperatur in die Höhe geht, eine um so größere Einsparung von Wärme und Hautwasser stattfindet. Wie Tabelle X lehrt, ist das in unseren Versuchen nicht der Fall.

Vielmehr zeigt sich bisweilen sogar das Gegenteil, indem bei stark ansteigendem Fieber der Wasserverlust der Haut größer ist, als bei gleichbleibender Körpertemperatur. So betrug z. B. bei einer Temperatursteigerung von

39,2—39,7° die Wasserabgabe 71 g pro Stunde und 100 kg (Nr. 41), von
40,0—40,1° 36 g " " (Nr. 51), von
38,4—39,2° 50 g " " (Nr. 29), von
38,6—38,7° 41 g " " (Nr. 30).

Dies Verhalten läßt sich wohl nur so erklären, daß die bei einem steilen Temperaturanstiege einsetzende, besonders lebhafte Erhöhung der Wärmeproduktion bisweilen auch eine etwas größere Wärmeabgabe und stärkere Schweißabsonderung im Gefolge hat.

Um das Verhalten der Schweißsekretion im kontinuierlichen Fieber übersehen zu können, haben wir in Tabelle XI diejenigen Versuche vereinigt, in denen keine größeren Temperaturschwankungen als um $^3/_{10}$° C eintraten.

Auch hier sehen wir, daß die Wasserbildung der Haut bei höherer Temperatur eine etwas lebhaftere ist als bei niedrigerem Fieber. Gleichzeitig lehrt der Vergleich mit Tabelle IX, daß auf der Höhe des Fiebers die Wasserabgabe reichlicher ist als bei steigender Temperatur. Im kontinuierlichen Fieber erhebt sich die Schweißsekretion deutlich ein wenig über die normale Größe.

Es werden bei

37—38° C 45 g Wasser, bei
38—39° C ebenfalls 45 g, bei
39—40° C 54 g Wasser (pro Stunde und 100 kg)

produziert, gegenüber 40 g Wasser in der Norm.

Die Vermehrung der Wasserabgabe auf der Höhe des Fiebers geht ersichtlich nur annähernd der Temperaturhöhe parallel. In einer nicht unbeträchtlichen Anzahl von Beobachtungen weichen die Werte ganz erheblich von einander ab. So sehen wir Zahlen, die um 50 Proz. unter dem Mittel bleiben, und andere, die um die gleiche Größe den Durchschnittswert überschreiten. Es bestehen also große Schwankungen. Diese sind zum Teil ohne weiteres verständ-

Digitized by Google

Tabelle XI.

Wasserabgabe der Haut auf der Höhe des Fiebers.

Nr. des Versuchs	Temp. Achsel °C.	Hautwasser pro Stunde und 100 kg g	
11	37,2	53	
24	37,4	58	Mittel Hautwasser pro Stunde und 100 kg 45 g
53	"	65	
58	37,6	46	
10	37,8	20	
66	37,9	30	
20	38,2	70	
64	38,3	30	
63	38,3	46	
56	38,4	53	
6	38,5	30	
8	38,6	22	
57	"	51	
70	"	46	
74	"	63	
30	38,7	41	45 g
68	"	44	
73	"	36	
55	38,8	45	
29	"	50	
27	"	46	
22	"	73	
1	"	58	
71	38,9	29	
72	"	27	
59	39,4	39	
60	"	27	
18	"	67	
41	"	71	
47	39,6	59	54 g
46	39,7	73	
40	"	67	
19	39,8	57	
51	40,0	36	
16	"	45	

lich, wenn es sich zeigt, daß die hohen Werte meist von Typhuskranken der ersten beiden Wochen stammen, während die niedrigeren Resultate erhalten wurden, wenn die Krankheit schon länger gedauert hatte. Es existieren also, wie dies ja auch zu erwarten ist, gewisse Beziehungen zwischen Hautwasserabgabe und Stoffverbrauch des fiebernden Organismus. Und da wir auch in der Menge absorbierten Sauerstoffes einen Maßstab für die Intensität der Zersetzungen besitzen, so kann es nicht Wunder nehmen, daß wir hier

Digitized by Google

fast ganz dieselben Erfahrungen machen, wie sie andere betreffs der Sauerstoffsabsorption bereits gesammelt haben. Wir möchten hier nur an die Arbeiten von Kraus[1]), Loewy[2]), Riethus[3]) erinnern. Diese Autoren fanden. daß die Größe der im allgemeinen wenig gesteigerten Sauerstoffabsorption nur bei einigen Fieberkranken der Temperaturhöhe parallel verlief, während in der Mehrzahl der Fälle keine Proportion zu Tage trat. Ferner stellte Kraus[1]) fest, daß bei Kranken, welche bereits längere Zeit fieberten, die Sauerstoffabsorption allmählich abnahm, gerade so wie dies für die Stickstoffausscheidung seit langem bekannt ist.

Auch wir haben in unseren Untersuchungen keine konstante Beziehung zwischen Intensität der Schweißabsonderung und der Höhe der Fiebertemperatur finden können. Allein wenn wir die Resultate der 45 Versuche, welche an Kranken im Anstieg und auf der Höhe des Fiebers gewonnen wurden, in einer gemeinsamen Statistik vereinigen, so erhalten wir Werte, welche dafür zu sprechen scheinen, daß dennoch in der Mehrzahl der Fälle eine gesetzmäßige Proportion zwischen Schweißsekretion und Fieberhöhe besteht. Die Mittelwerte, welche sich so ergeben, betragen für steigendes und kontinuierliches Fieber zusammen bei Temperaturen von:

37—38°	40 g	Wasser	pro	Stunde	und	100	kg
38—39°	44 g	„	„	„	„	100	„
39—40°	49 g	„	„	„	„	100	„

Trotz alledem dürfte, da in den einzelnen Fällen die Abweichungen so große sind, die Frage noch nicht entschieden sein[4]), wenn auch die vielfachen, nahen Beziehungen zwischen Sauerstoffabsorption und Wasserabgabe ebenfalls in diesem Sinne sprechen.

Wenn Riethus[5]) angibt, daß beim akuten Gelenkrheumatismus und bei Tuberkulose auffallend hohe Werte der Sauerstoffabsorption erreicht werden, so können wir hierzu eine Parallele in der bei diesen Krankheiten besonders häufig und lebhaft gesteigerten Schweißabsonderung sehen. Bei der akuten Polyarthritis zeigt sich profuser Schweiß meist in den schwereren Fällen, und es kann wohl angenommen werden, daß gerade bei diesen besonders hohe Oxydationen bestehen.

---

1) Kraus: Zeitschr. f. klin Med. Bd. 18. S. 160. 1891.

2) Loewy: Virchow's Arch. Bd. 126, S. 218. 1891.

3) Riethus: Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 44, S. 239. 1900.

4) Vielleicht wären gleichzeitig ausgeführte Bestimmungen der Sauerstoffabsorption und der Wasserabgabe geeignet, eine definitive Aufklärung zu bringen.

5) Riethus l. c. S. 250.

Digitized by Google

Noch eine andere Erkrankung möchten wir hier erwähnen, den Schweißfriesel. Bekanntlich erfolgt in den ersten Tagen desselben jede neue Temperatursteigerung unter erhöhter Schweißbildung. Nun aber ist bei allen Schweißfrieselepidemien aufgefallen, wie außerordentlich stark die Kranken abmagern und wie langsam sie sich, selbst nach relativ leichter Erkrankung, wieder erholen. Sollte nicht auch bei dieser Krankheit eine besonders starke Zersetzungsgröße bestehen?

Man könnte also die profusen Schweißergüsse, wie sie sich bei dieser Krankheit und auch sonst zuweilen finden, als eine Folgeerscheinung besonders starker Oxydationen ansehen. Dieser Erklärungsweise würde eine andere Auffassung gegenüberstehen, welche für die lebhafte Steigerung der Hautdrüsenfunktion eine primäre, direkte Einwirkung des Infektes auf die nervösen Zentren in Anspruch nimmt. Da aber infolge einer so reichlichen Transpiration die Wärmeabgabe des fiebernden Organismus sicher vermehrt wird, so würde eine sekundäre Erhöhung der Wärmeproduktion eintreten müssen, wenn die Fiebertemperatur gleichzeitig auf ihrer Höhe bleibt oder sogar noch weiter ansteigt. Dann bestünden z. B. bei der Miliaria ganz ähnliche Verhältnisse, wie sie bei der Pilocarpinbehandlung der Pneumonie beobachtet und oben schon erwähnt wurden. Eine endgültige Lösung dieser Fragen ist nur durch experimentelle Untersuchungen an geeigneten Kranken zu finden.

Ähnlich wie bei der Miliaria sind auch wohl die Beziehungen zwischen Schweißabsonderung und Oxydationen bei den hyperpyretischen Temperaturen.

Bei diesen Betrachtungen drängt sich uns unwillkürlich die allbekannte Vorstellung von der zehrenden Eigenschaft der Schweiße auf.

Und in der Tat, warum sollte sich eine solche Vermehrung des Stoffverbrauches, wie wir sie z. B. bei dem profusen Schweiß im steigenden Fieber einer schweren Polyarthritis annehmen müssen, dem Kranken nicht als erhöhtes Schwächegefühl kundtun?

Auch die Schweiße bei fallender Körpertemperatur werden von vielen Patienten als zehrend bezeichnet. Wenn wir an die Schweiße hektischer Tuberkulöser oder diejenigen von septischen Wöchnerinnen denken, so erscheint uns auch hierbei, infolge der ständigen Wiederholung von Anstieg und Fall des Fiebers, eine weit größere Bildung von Wärme erforderlich zu sein als bei einer mittelhohen Continua. Freilich finden in solchen Fällen die Erhöhung der Oxydationen und der lebhafte Wasserverlust in der Regel nicht zur selben Zeit statt, sondern beide Vorgänge lösen einander ab. Dann werden

Digitized by Google

vielleicht die starken Schweiße, nur weil sie die eindrucksvollsten Erscheinungen in solchen Fieberperioden bilden, von den Kranken für die erhöhte Schwäche verantwortlich gemacht. Oder auch das Gefühl der Erschöpfung tritt, ähnlich wie die Ermüdung nach schwerer körperlicher Arbeit, erst dann besonders deutlich hervor, wenn die Leistung bereits vollendet ist.

Während sich, wie oben dargetan, die Wasserabgabe der Haut im Anstieg des Fiebers gar nicht, auf der Höhe desselben nur wenig über die Norm erhebt, sind die bei fallender Temperatur gefundenen Schweißmengen erheblich größer. Die Versuche, die diese Verhältnisse illustrieren können, sind nicht so zahlreich, da ja das Hauptinteresse sich mehr auf das Entstehen und die Höhe des Fiebers erstreckt.

Tabelle XII.

Wasserabgabe der Haut bei fallendem Fieber.

Nr. des Versuches	Temp. [1]) Achsel °C.	Hautwasser pro Stunde und 100 kg g	
25	37,3	50	Mittel = 59 g
67	37,8	68	
28	38,4	50	
56	"	53	
52	"	86	
21	38,5	131	
49	"	132	Mittel = 84 g
2	38,7	77	
48	"	95	
27	38,8	46	
69	"	94	
3	39,2	69	
47	39,6	59	Mittel = 66 g
17	39,7	69	

Wenden wir uns jetzt zu diesem Teil unserer Untersuchungen, deren Fazit in den Tabellen XII und XIII wiedergegeben ist.

Nach ihnen scheint zwischen Wasserbildung und Temperaturhöhe im sinkenden Fieber kein Parallelismus zu bestehen, wohl aber zeigt sich ein deutliches Verhältnis zwischen der Intensität der

1) Mittel der Temperaturen vor und nach dem Versuche.

Digitized by Google

Tabelle XIII.

Verhältnis zwischen Schweißsekretion und Temperaturfall.

Nr. des Versuches	Temp. vor u. nach dem Versuche ° C.	Temp.-Differenz ° C.	Hautwasser pro Stde. u. 100 kg g
27	39,0—38,7	0,3	46
25	37.5—37,2		50
56	38,6—38,3		53
47	39,8—39,5		59
67	38,0—37.6	0,4	68
3	39,4—39,0		69
17	39,9—39,5		69
48	38,9—38,5		77
52	38,7—38,1	0,6	86
69	39,2—38,5	0,7	94
2	39,1—38,4		95

Schweißsekretion und der Stärke des Temperaturfalles [1]) (siehe Tabelle XIII).

In diese Reihe (Tabelle XIII) passen die Resultate von drei Experimenten nicht hinein und sind deshalb nicht mit angeführt. In dem Versuch Nr. 28 wurden bei einem Temperaturabfall von 38,7 zu 38,1° nur 50 g Wasser pro 100 kg. gebildet. Die beiden anderen Werte (Nr. 21 und 49) 131 g und 132 g pro 100 kg übertreffen weit die übrigen Zahlen. Sie stammen von zwei Typhuskranken, welche sich am Ende der zweiten Woche befanden und stark unregelmäßige Temperaturen zeigten. Es ist möglich, daß diese außergewöhnlich großen Schweißmengen für die Temperatursenkung im amphibolen Stadium des Abdominaltyphus charakteristisch sind. Vielleicht ist manchmal auch die Versuchszeit von einer Stunde zu kurz, um den Parallelismus zwischen Temperaturfall und Wasserabgabe klar darzustellen. So ist es z. B. für Nr. 49 nicht unwahrscheinlich, daß in der Zeit nach dem Versuche die Wasserbildnng viel geringer wurde und die Temperatur noch weiter herabsank, so daß gewissermaßen

1) Selbstverständlich existiert eigentlich nur zwischen der verdunsteten Schweißmenge und der Temperatursenkung eine Proportion. In Tabelle XIII haben wir dagegen die gesamten Schweißmengen pro Stunde aufgeführt, da der im Hemd und im Kastentuch zurückbleibende Teil des Schweißes in allen Versuchen so gering war, daß seine Größe keinen Einfluß auf unsere Berechnungen ausüben konnte.

Digitized by Google

beide Vorgänge Temperaturfall und Schweißbildung, nur nicht ganz gleichzeitig erfolgten. Noch eine andere Annahme kann zur Deutung dieses Befundes herangezogen werden: Wenn während des Schweißausbruches die Wärmeproduktion noch eine Zeitlang hoch bleibt oder sogar anwächst, und der Organismus, wie man zu sagen pflegt, „bei offenen Türen heizt", so wäre die außerordentliche Steigerung der Schweißsekretion zum Teil auf Rechnung der vermehrten Wärmeproduktion zu setzen, und die scheinbar unverhältnismäßige Größe der Wasserabgabe fände so auch ihre Erklärung. Andererseits kann es nicht besonders auffallen, wenn in einzelnen Fällen die Proportion zwischen Schweißmenge und Temperaturfall nicht beobachtet wird. Greifen doch wohl bei jeder Bewegung des Fiebers Veränderungen der Produktion und der Abgabe von Wärme ineinander, und ist deshalb natürlich, daß bald mehr der erste, bald mehr der zweite Faktor das Übergewicht gewinnt.

Unsere Untersuchungen haben ergeben, daß die Schweißsekretion im Fieber bis zu einem gewissen Grade abhängig ist von der absoluten Höhe der Körpertemperatur, von der Größe des fieberhaften Stoffwechsels. Doch tritt die Bedeutung dieses Momentes zurück hinter dem Einfluß, den die Fieberrichtung ausübt.

Im Fieberanstieg bleibt die Größe der Hautwasserabgabe an der unteren Grenze der Norm. Im kontinuierlichen Fieber ist die Schweißabsonderung etwas erhöht und im Fieberfall ist sie lebhaft und der Temperatursenkung meist direkt proportional. Sie wird im Verlaufe langdauernder Fieber allmählich geringer.

Die Vermehrung der Schweißsekretion im Fieber kann, selbst bei sinkender Temperatur, ausbleiben, wenn der Organismus des Wassers zu anderen Zwecken benötigt; z. B. wenn durch die Darreichung einer kochsalzreichen Nahrung eine Diurese erzeugt wird. (Vgl. unter andern Versuch Nr. 5.) So sehen wir an den „Kochsalztagen", an denen je 10 g Natriumchlorid neben flüssiger Diät den Kranken gegeben wurden, die Transpiration geringer werden, doch ohne daß hierdurch die Fiebertemperatur nachweislich gesteigert worden wäre.

Diese Verminderung der Schweißabsonderung tritt bei Steigerung der Kochsalzzufuhr auch beim Gesunden ein, wie Tablle XIV ergiebt.

Das ist interessant und auch nicht ohne praktische Bedeutung. Denn erstens werden durch diese Experimente Erfahrungen am Tier,

Digitized by Google

Tabelle XIV.

Marie M., Dienstmädchen, 21 Jahre, 57 kg, 150,5 cm groß, 91,5 cm Brustumfang, 74 cm Bauch. Klein, dick, kräftig, gesund.

Früh 6 Uhr wurde das Mädchen geweckt, ließ Urin und bekam 6^{15} 500 ccm Milch, welcher in den Versuchen Nr. 2 3 und 4 je 5 g NaCl zugesetzt waren. 6^{30} wurde das Mädchen in den Kasten gesetzt. Unmittelbar nach Beendigung des Versuches Urinentleerung.

Nr.	Zeit	Temp. °C	r. F.	Hautwasser pro Stunde und g	Hautwasser pro Stunde und 100 kg	Urinmenge nach dem Versuche	NaCl im Urin g	Bemerkungen
1	12. 3. 05 7—8	27,0	43	21	37	110	0.41	500 ccm Milch
2	13. 3. 05 7—8	27,1	44	18	32	40	0.20	500 ccm Milch + 5 g NaCl
3	14. 3. 05 7—8	27,1	43	17	30	190	1.43	500 ccm Milch + 5 g NaCl
4	15. 3. 05 7—8	27,1	44	14	25	208	1.46	500 ccm Milch + 5 g NaCl
5	16. 3. 05 7—8	26,9	47	20	35	140	0.76	500 ccm Milch

Diese Zahlen zeigen mit Deutlichkeit, wie vom 2. bis 4. Versuchstag die Hautwasserbildung allmählich abnimmt, während die Diurese, sowie der NaCl-gehalt des Harns steigt. Im Versuch Nr. 2 ist die Verminderung der Schweiß- und Urinsekretion die Folge der Wasserretention, welche stets vor Eintritt einer Salzdiurese zu beobachten ist.

welche C. von Voit[1]) machte, in gewisser Beziehung für den Menchen bestätigt. Voit fand nämlich, daß nach Kochsalzgaben beim Hund die Diurese auf Kosten des Respirationswassers erfolgt. Beim Menschen tritt in erster Linie eine Verminderung der Schweißsekretion ein. Hierdurch wird verständlich, warum man im Sommer und in den Tropen stark gesalzene Speisen meidet; vielleicht liegt zum Teil auch darin die Bedeutung einer salzarmen Diät für die Behandlung von fiebernden Kranken.

Über das Verhalten der Schweißsekretion beim Typhus abdominalis läßt sich folgendes kurz zusammenfassend sagen:

In den beiden ersten Wochen ist bei schwereren Typhuserkrankungen kräftiger Individuen die Schweißabsonderung meist etwas gesteigert. Die Größe der dabei produzierten Wassermenge entspricht nur ungefähr der Höhe der Fiebertemperatur. Bei leichteren Fällen

1) C. v. Voit. Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes. 1860 München. S. 50.

Digitized by Google

und bei Erkrankungen, welche bereits geschwächte Individuen treffen (Typhusrecidiv, siehe Tabelle IV), tritt eine Steigerung der Hautwasserbildung auch auf der Höhe der Erkrankung viel weniger hervor. Im weiteren Verlaufe des Abdominaltyphus nimmt die Schweißsekretion immer mehr ab und erreicht schließlich so geringe Werte, wie sie z. B. beim Diabetes beobachtet werden. Schließt sich an die Continua ein amphiboles Fieberstadium an, so wird die Wasserausscheidung an ein und demselben Tage noch unregelmäßiger als während der ersten Periode. Beim Fieberfall können in diesem Stadium der steilen Kurven sehr erhebliche Wasserquantitäten durch die Haut abgegeben werden.

In der Rekonvaleszenz kehrt die Wasserabgabe der Haut zur normalen Höhe zurück. In vielen Fällen zeigt sich noch bei relativ geringfügigen Anlässen (z. B. nach einer Mahlzeit[1]) eine lebhafte Steigerung der Schweißsekretion. Das ist eine bekannte Erscheinung, die mit der leichteren und stärkeren Erregbarkeit der Gehirnzentren im Zusammenhang steht. Deshalb wird bei der gleichen Anforderung vom Rekonvaleszenten mehr Substanz zersetzt als vom Gesunden und wahrscheinlich auch mehr als vom Fiebernden.

Eine ähnliche Wirkung, wie sie reichliche Nahrungszufuhr bei Genesenden hervorruft, beobachteten wir bei Gesunden, welche 36 Stunden gefastet hatten[2]).

Es bleibt noch übrig zu erklären, warum die Begriffe „Schweißsekretion“ und „Hautwasserabgabe“ ohne Unterschied in dem Vorstehenden gebraucht wurden, warum mit keinem Worte das Verhalten der sog. „Perspiration“ besprochen wurde. Bereits in einer früheren Arbeit hat der eine von uns darzulegen versucht, daß der Wasserdunstverlust durch die Haut beim Menschen eine ganz untergeordnete Rolle spielt. Da wir aus den Untersuchungen Cramers[3]), Auberts[3]) u. a. wissen, daß der Mensch ständig Schweiß sezerniert auch bei relativ niedriger Lufttemperatur, so wird einmal nie dieser physikalische Abdunstungsvorgang von einer unmerkbaren Schweißsekretion getrennt werden können, und zweitens ist uns in mehreren Hunderten von Versuchen an Gesunden und Kranken immer

1) Siehe Versuch Nr. 39.

2) Siehe Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 36, 1903 (vergleiche auch die Versuche von Finkler an Meerschweinchen. Krehl: Pathol. Physiologie. 3. Aufl. S. 469. Leipzig 1904).

3) Siehe Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 31 u. 32. 1903.

Digitized by Google

aufgefallen, daß man bei fast jedem Anstieg der Hygrometer eine stärkere Befeuchtung der Haut durch Betasten, Auflegen dünnen Fließpapiers usw. nachweisen kann. Es wird also nur ein sehr kleiner Bruchteil des Hautwassers als Gas ausgeschieden.

Hierdurch wird keineswegs die Existenz einer physikalischen Wasserverdunstung von der Haut in Abrede gestellt, aber sie erscheint uns so geringfügig, daß sie im Vergleich mit der Tätigkeit der Schweißdrüsen für den Wasser- und Wärmehaushalt des Organismus wohl kaum in Betracht kommt.

Digitized by Google

XXIII.

Aus der innern Abteilung des städt. Krankenhauses zu Wiesbaden.
(Oberarzt Prof. Dr. Weintraud.)

Ueber den Einfluss des Eiweisstoffwechsels auf die Acetonkörperausscheidung.

Von
Dr. L. Borchardt,
Assistenzarzt.

In seiner zweiten Mitteilung über die Bedingungen der Acetonbildung im Tierkörper untersucht Satta[1]) diejenigen Stoffe, welche hemmend auf die Acetonkörperausscheidung einwirken. Er nennt dieselben antiketoplastische oder Hemmungsstoffe und teilt sie in zwei Gruppen: a) Kohlehydrate, b) Glycerin, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, d. i. Stoffe, welche eine gewisse Verwandtschaft zu den Kohlehydraten haben und die sich — wie Satta sagt — sämtlich durch die Anwesenheit einer oder mehrerer Alkoholhydroxylgruppen auszeichnen. Ähnliche Eigenschaften schreibt er den Aminosäuren zu, die als Abbauprodukte der Eiweißstoffe auftreten; er nimmt an, daß diesselben im Organismus durch Desamidierung in Oxysäuren verwandelt werden. Eigene Versuche über den Einfluß der Aminosäuren auf die Acetonausscheidung bringt Satta nicht bei.

Im folgenden schließe ich mich an die von Satta eingeführten Bezeichnungen an: Ich verstehe unter ketoplastischen Stoffen solche, welche die Acetonkörperausscheidung vermehren, unter antiketoplastischen oder Hemmungsstoffen solche, welche eine Verminderung der Acetonkörperausscheidung herbeiführen.

Die Verwandtschaft der Aminosäuren mit den Kohlehydraten, die sich nach Sattas Annahme durch den gleichen vermindernden Einfluß auf die Acetonkörperausscheidung dokumentiert, ist zuerst

1) Hofmeisters Beitr. VI. p. 376.

Digitized by Google

von Fr. Müller[1]) betont worden, dessen Erwägungen eine Bildung von Kohlehydraten aus Leucin wahrscheinlich machen. Diese Hypothese verdankt der Tatsache ihren Ursprung, daß nur das Leucin in hinreichender Menge im Eiweißmolekül praeformiert ist, um für die im schweren Diabetes bei völliger Kohlehydratkarenz auftretende Zuckermenge verantwortlich gemacht zu werden.

Die Versuche, die mit der Absicht unternommen wurden, die Leucinhypothese zu stützen oder zu widerlegen, haben widersprechende Resultate ergeben. Teils wurde Leucin Tieren innerlich gegeben und die Leber auf Glykogenvermehrung untersucht. (R. Cohn, Simon, Schöndorff, Blumenthal und Wohlgemuth), teils wurde am Pankreas- oder Phlorizindiabetischen Tier (Halsey, F. Kraus u. a.) oder am menschlichen Diabetiker (Mohr) der Einfluß auf die Zuckerausscheidung geprüft. Aber sämtliche Versuche dieser Art haben keine Beweiskraft für die Vorgänge des normalen Stoffwechsels, und ich kann hier darauf verzichten, sie ausführlicher zu schildern. Die Unsicherheit der Glykogenresultate hat Pflüger in letzter Zeit wieder hervorgehoben, und auch seine neueste Methode der Glykogenbestimmung gibt wegen des individuell verschiedenen Glykogengehalts bei Kontrolltieren keine Gewähr für einwandsfreie Resultate; im natürlichen wie künstlichen Diabetes spielen sich aber die Stoffwechselvorgänge anders ab als in der Norm.

In neuerer Zeit haben Langstein und Neuberg[2]), sowie Embden und Salomon[3]) mit Alanin, dem sie kohlehydratbildende Eigenschaften wegen seiner Konstitutionsformel zuschrieben, ähnliche Versuche angestellt, die für eine Kohlehydratbildung aus Alanin sprechen; doch auch für diese Untersuchungen gelten die gleichen Einwände.

Alle diese Bedenken erklären die Tatsache, daß die Leucin-Hypothese und die damit verwandten Theorien durch die genannten Versuche noch nicht zu allgemeiner Anerkennung gekommen sind. Sie weisen uns vielmehr darauf hin, daß uns zunächst der Weg versperrt ist, auf dem direkten Wege der Kohlehydratbestimmung sei es als Glygogen oder Zucker den Einfluß der Monaminosäuren auf den Kohlehydratstoffwechsel kennen zu lernen. Nun besitzen wir aber in den Acetonkörpern einen wichtigen Faktor, auf indirektem Wege diesen Einfluß zu verfolgen. Bekanntlich ist der

1) Zeitschr. f. Biol. 42.
2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 41.
3) Hofmeisters Beitr. V.

Digitized by Google

Einfluß der Eiweißnahrung auf die Acetonkörperausscheidung bei den einzelnen Eiweißkörpern verschieden. Es ist nun recht wahrscheinlich, daß dieselben Gruppen als Hemmungstoffe auftreten, welche im schweren Diabetes den kohlehydratbildenden Anteil des Eiweißmoleküls darstellen. Wir haben also diese Gruppen voraussichtlich unter den Monaminosäuren des Eiweißmoleküls zu suchen, aus deren Zahl wieder dem Leucin und Alanin in erster Linie kohlehydratbildende Eigenschaften zukommen. Welche Monaminsäuren, Hemmungskörper und zugleich Kohlehydratbildner sind, wurde nicht untersucht, da es zunächst darauf ankam, die hierentwickelte Möglichkeit der Identität der antiketoplastischen Stoffe und Kohlehydratbildner experimentell zu prüfen. Um diese Frage zu entscheiden waren zweierlei Versuche möglich.

1) Man konnte analog den Versuchen Sattas (l. c.) Monaminosäuren insbes. Leucin und Alanin bei gleichmässiger kohlehydratfreier Kost als Zulage verfüttern und mußte dann eine Verminderung der Acetonkörperausscheidung erwarten; dahingehende Versuche sollen später noch angestellt werden.*)

2) Bei Verfütterung mit verschiedenen Eiweißkörpern mußte erwartet werden, daß die Acetonkörperausscheidung umgekehrt proportional dem Gehalte dieser Körper an Hemmungsstoffen sei.

Auf diese Beziehungen mußte selbstverständlich der Gehalt der Eiweißkörper an Kohlehydratgruppen (Glykosamin etc.) bestimmend einwirken. Leider wißen wir aber über diese noch weniger als über andere Bestandteile des Eiweißmoleküls. So schwankt der Kohlehydratgehalt des Ovalbumins nach den Literaturangaben zwischen 0,25 und 15proz. (L. Langstein[1]).

Wenn ich diese Beziehungen also im folgenden vernachlässige, so geschieht dies einerseits, weil sie sich nicht genügend beurteilen laßen, andererseits aber auch, weil sich ihr Einfluß doch neuerdings als recht gering herausgestellt hat. E. Abderhalden[2]) äußert sich darüber folgendermaßen: „Sehr schwierig liegt die Frage nach den Beziehungen der Eiweißkörper zum Diabetes d. h. zur Zuckerbildung. Jedenfalls kommt die bei einigen Proteiden nachgewiesene prosthetische Kohlehydratgruppe quantitativ kaum

*) Anm. bei der Korrektur. Ich habe in neuester Zeit Versuche angestellt, welche die antiketoplastischen Eigenschaften des Alanins sicherstellen.

1) Hofmeisters Beitr. VI. p. 349.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 44.

Digitized by Google

in betracht. Die Zuckerbildung erfolgt, falls eine solche aus Eiweiß wirklich stattfindet, jedenfalls aus den Aminosäuren."

In der Konstitution der verschiedenen Eiweißkörper sind nun Verhältnisse gegeben, die eine Bearbeitung der Frage nach dem Einfluß des Monaminosäurengehaltes der Eiweißkörper auf die Acetonurie ermöglichten. Zwar ist über den Gehalt der Eiweißmoleküle an Monaminosäuren gleichfalls noch recht wenig bekannt und die Unzuverlässigkeit der Methoden bringt es mit sich, daß die zahlenmäßigen Angaben der Autoren außerordentlich differieren; so erhielt R. Cohn [1]) bei der hydrolytischen Spaltung des Caseins 32 Prozent Leucin, während es nach Fr. Müllers Annahme (l. c.) ca. 50 Proz. Leucin enthält. Immerhin ist folgendes als feststehend anzunehmen:

Protamine und Histone enthalten höchstens Spuren von Monaminosäuren;
Eiereiweiß enthält mittlere Mengen,
das Eiweiß des Pankreas recht viel,
Casein ist sehr reich daran.

Danach durfte erwartet werden, daß Protamine und Histone jedenfalls keine antiketoplastische Wirkung entfalten. Bei den andern Eiweißarten war der Einfluß auf die Acetonkörperausscheidung davon abhängig zu denken, ob ihr Gehalt an Hemmungsstoffen groß genug war um ihnen antiketoplastische Eigenschaften zu verleihen; das letztere war vom Casein eher zu erwarten, als vom Pankreas, von diesem eher als vom Eiereiweiß.

Ich knüpfte noch weitere Erwartungen an meine Versuche. Die Entstehung der Acetonkörper wird augenblicklich ausschließlich auf die Fette zurückgeführt. Und zwar enthalten diese eine ketoplastische Gruppe — die Fettsäuren — und eine antiketoplastische — das Glycerin. Mit der Möglichkeit der Ausschaltung der antiketoplastischen Gruppe im Eiweißmolekül ist aber eine Beantwortung der Frage ermöglicht: Enthält auch das Eiweißmolekül Gruppen, aus denen sich Acetonkörper bilden können?

Ist dies der Fall, so werden wir weiterhin von denjenigen Eiweißkörpern, die keine antiketoplastische Gruppe enthalten (gleichgültig, ob das Leucin allein oder auch andere Monaminosäuren Hemmungsstoffe sind) einen vermehrenden Einfluß auf die Acetonkörperausscheidung erwarten, also bei Protaminen und Histonen. Für Stoffe, die nur mäßige Mengen von Hemmungsstoffen besitzen, wird aber das Resultat sich vorerst noch nicht im voraus bestimmen

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 22.

Digitized by Google

lassen, da hier die unbekannte ketoplastische und die nicht ganz unbekannte antiketoplastische Gruppe (Monaminosäuren, Leucin?) als Antagonisten auftreten, und es uns nicht bekannt ist, welche Gruppe in überwiegender Menge vorhanden ist. Immerhin erwarten wir auch hier, daß das an Monaminosäuren ärmere Eiereiweiß eher zu einer ketoplastischen Wirkung befähigt ist, als das leucinreiche Casein, während das Eiweiß des Pankreas entsprechend seinem Leucingehalt in der Mitte zwischen beiden steht.

Gegen den alleinigen Ursprung der Acetonkörper aus den niederen Fettsäuren (Waldvogel[1]) sprechen die Resultate Magnus-Levys[2]). Dieser fand bei einem jugendlichen schweren Diabetiker solche Mengen von Oxybuttersäure im Urin, daß deren Ursprung weder aus den Eiweißkörpern noch aus den niederen Fettsäuren allein hergeleitet werden konnte. Dadurch ist es notwendig geworden, einen mehrfachen Ursprung der Acetonkörper anzunehmen. Der Zerfall der höheren Fettsäuren in Körper mit 2- und 3 C-atomen (Magnus-Levy l. c.) zum Zwecke der Acetonkörperbildung ist aus chemischen Gründen nicht sehr wahrscheinlich, läßt sich aber bisher weder beweisen noch widerlegen. Er erscheint als Notbehelf, solange wir keine anderen Quellen der Acetonkörper kennen.

Das Experiment muß entscheiden, ob die Eiweißkörper unter bestimmten Bedingungen Muttersubstanzen der Acetonkörper sein können.

Über meine Methoden sei folgendes vorausgeschickt: Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt, Ammoniak nach Schlösing. Die Acetonbestimmung geschah in der üblichen Weise nach Messinger-Huppert unter den von Waldvogel angegebenen Kautelen. Auf eine Acetonbestimmung der Atemluft habe ich verzichtet, da sich eine Vermehrung oder Verminderung der Acetonmengen aus den Acetonzahlen des Harns ausreichend sicher ableiten läßt. In den Versuchen beim Gesunden wurde der Urin, sobald Acetessigsäure nachgewiesen war, polarisiert, und da nie eine erhebliche Linksdrehung eintrat, auf Oxybuttersäure nicht weiter untersucht. Beim Diabetiker geschah die Oxybuttersäurebestimmung nach Darmstätter[3]). Es wurden stets Doppelbestimmungen gemacht.

Recht beachtenswert ist der Umstand, daß ich bei Selbstver-

1) Waldvogel, Die Acetonkörper. F. Enke, Stuttgart. 1903.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 42 u. 45.
3) Zeitschr, f. physiol. Chem. 37.

Digitized by Google

suchen genötigt war, meine Spritzflasche mit Gummiballon anzublasen, da die mit dem Munde angeblasene Flasche schon in den ersten Tagen nachweisbare Mengen Aceton enthielt, die der Atmungsluft entstammten.

Meine Versuche wurden im allgemeinen so angestellt, daß durch eine bestimmte ganz gleichmäßige kohlehydratfreie Kost beim Gesunden (die meisten Versuche habe ich an mir selbst angestellt) eine mäßige Acetonurie erzeugt wurde; sobald der Körper auf diese eingestellt war (meist nach drei Tagen) wurden die zu prüfenden Eiweißkörper der Nahrung superponiert. Den Versuchstagen folgten noch 2—3 Nachtage mit derselben Kost wie an den Vortagen, so daß auch das Abklingen der Eiweißwirkung beobachtet werden konnte.

Es wurden Versuche angestellt mit

Karpfenmilch, die nach Miescher zu 81 Proz. aus nucleinsaurem Protamin besteht (Tabelle I).

Kalbsthymus, die ca. 70 Proz. nucleinsaures Histon enthält (Tab. II)

nativem und coaguliertem Eiereiweiß (Tabelle III, IV)

Pankreas (Tabelle II)

Nutrose (Caseinnatrium) (Tabelle V, VI, VII).

Es zeigte sich, daß bei Ernährung mit Protamin, Histon und Eiereiweiß eine deutliche Steigerung der Acetonausscheidung zustande kam; bei Pankreasnahrung war das Resultat ungewiß, beim Casein verminderte sich die Menge der ausgeschiedenen Acetonkörper. Ein Parallelismus mit der Stickstoffausscheidung wurde auch in den Fällen, wo durch Eiweißzulage N- und Acetonzahlen anstiegen, vermißt. Ebensowenig zeigten die Ammoniakwerte ein konstantes, von der Acetonkörperausscheidung abhängiges Verhalten.

Ich betone hier ausdrücklich, daß die Ammoniakausscheidung durchaus nicht derartig abhängig von der Acetonkörperbildung ist, daß es angeht, die Ausdrücke Acidose und Acetonkörperausscheidung zu identifizieren. Die Säuerung des Organismus, Acidose, findet ihren Ausdruck in der Ammoniakausscheidung, diese ist aber sowohl durch die Bildung von Oxybutter- und Acetessigsäure, als auch durch Schwefel-, Phosphor-, Milchsäure usw. bedingt, und kann u. U. ansteigen, während die Menge der zur Ausscheidung kommenden Acetonkörper absinkt (Tabelle VII), wenn die anderen Säuren überwiegend gebildet werden.

Der Versuch mit Kalbsthymus steht in scheinbarem Wider-

Digitized by Google

spruch zu den in Lüthjes[1]) Stoffwechselversuch an einem Diabetiker gefundenen Zahlen. Lüthje gab drei Tage lang je 450g Nutrose, darauf zwei Tage 1000 bezw. 1150g Kalbsthymus. Während der Nutrosezufuhr stiegen Stickstoff-, Zucker- und Acetonwerte, um während der Thymustage sämtlich abzusinken. Vielleicht ist dies so zu erklären: Nutrose wird schnell im Organismus zersetzt (Falta[2]), daher das schnelle Ansteigen der Stickstoffwerte; ihr hoher Gehalt an Kohlehydratbildnern bedingt beim schweren Diabetiker erhöhte Zuckerausscheidung, die nicht zersetzten Kohlehydratbildner wirken auch nicht als Hemmungsstoffe, daher hier ausnahmsweise Acetonvermehrung bei Caseingabe. Die Kalbsthymus wird weit langsamer vom Organismus verarbeitet; daher zunächst Sinken der N-werte. Da sie keine Kohlehydrahtbildner enthält, sinken die Zuckerwerte auf 0. Das Sinken der Acetonwerte deutet darauf hin, daß das Casein noch antiketoplastische Gruppen (Kohlehydratbildner) enthielt, die noch aufgespart nun in der Nachperiode zersetzt werden konnten, und die nun während ihrer Zersetzung in der Thymusperiode als Hemmungsstoffe wirkten.

Ich erwähne hier noch, daß Waldvogel[3]) in einem längeren Versuch mit Thyreoideafütterung gleichfalls eine Acetonvermehrung fand, eine Tatsache, für die offenbar ähnliche Verhältnisse wie bei der Thymus inbetracht gezogen werden müssen, sei es, daß im Eiweiß der Thyreoidea selbst reichliche ketoplastische Gruppen vorkommen, oder daß der durch Thyreoideanahrung gesteigerte Eiweißzerfall (Magnus-Levy[4]) zu einer Anreicherung des Körpers mit ketoplastischen Gruppen führt.

Der verschiedenartige Einfluß der verschiedenen Eiweißkörper auf die Acetonkörperausscheidung geht auch aus zwei Versuchen v. Noordens[5]) hervor, die beweisen, daß Pflanzeneiweiß eine geringere ketoplastische Kraft besitzt als Eier, und aus folgenden von mir bei einem Diabetiker am Augustahospital in Köln angestellten Untersuchungen (Herr Prof. Minkowski, auf dessen Veranlassung ich diesen Versuch unternahm, war so liebenswürdig, mir denselben zur Veröffentlichung zu überlassen, wofür ich ihm an dieser Stelle

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. 39.

2) 21. Kongr. f. inn. Med.

3) Zeitschr. f. klin. Med. 38.

4) Kongreß für inn. Med. 1896.

5) Leydens Handbuch der Ernährungsther. II., p. 257 und Deutsche med. Wochenschr. 1904, p. 1642.

Digitized by Google

meinen Dank ausspreche), Untersuchungen, die eine Acetonkörpervermehrung nach Ersatz von 100g Nutrose durch 3 Eier, eine weitere sehr intensive Vermehrung nach Zulage von 200g Fleisch zeigen (Tabelle V).

Die Deutung aller dieser Versuche ist infolge unserer mangelhaften Kenntnis der Eiweißspaltungsprodukte mit großen Schwierigkeiten verknüpft. Die Tatsache, daß gerade solche Eiweißstoffe, die reich an Kohlehydratbildnern sind (Casein, Pankreas) keine ketoplastische Wirkung entfalten, spricht jedenfalls dafür, daß die Kohlehydratbildner des Eiweißmoleküls zugleich Hemmungstoffe sind. Neben diesen — der antiketoplastischen Gruppe — existiert im Eiweißmolekül noch eine ketoplastische Gruppe.

Die Verhältnisse gestalten sich dann ganz analog denen des Fettmoleküls; auch dieses enthält eine ketoplastische Gruppe (Fettsäuren) und eine antiketoplastische (Glycerin, das zugleich Kohlehydratbildner ist).

Zum Zustandekommen einer antiketoplastischen Wirkung müssen die Eiweißkörper relativ reich an Hemmungsstoffen sein (Casein), dagegen verursachen Eiweißkörper, die nur mittlere Mengen von Hemmungsstoffen enthalten (Eiereiweiß) sowie solche, die fast frei davon sind (Protamin und Histon) vermehrte Acetonausscheidung.

Danach ließe sich über die uns bisher bekannten Einflüsse auf die Acetonkörperausscheidung etwa folgendes sagen:

Besser als die Muttersubstanzen der Acetonkörper sind die Stoffe bekannt, die die Ausscheidung der Acetonkörper herabsetzen, die aniketoplastischen oder Hemmungsstoffe. Solche sind zunächst die Kohlehydrate, dann aber auch diesen verwandte Stoffe wie Glycerin, Milchsäure usw. (Satta l. c.), welche offenbar im diabetischen Organismus in Zucker verwandelt werden, und die unter normalen Verhältnissen anscheinend über ähnliche Zwischenstufen abgebaut werden wie die Kohlehydrate. Daß auch das Eiweißmolekül solche Stoffe in seinem Molekül enthält, machen meine Versuche in hohem Grade wahrscheinlich.

Als Muttersubstanzen der Acetonkörper können wir jedenfalls keine einheitliche Gruppe (Fette oder Eiweißstoffe) ansehen, dafür sind die in extremen Fällen gefundenen Werte der Oxybuttersäure zu hoch (Magnus-Levy l. c.) Bekannt ist bisher, daß die Fettsäuren Acetonkörperbildner sind; welche Stoffe außerdem für die Acetonkörperbildung inbetracht kommen, läßt sich noch nicht sicher sagen. Meine Versuche haben gezeigt, daß auch

Digitized by Google

das Eiweißmolekül ketoplastische Gruppen enthält; es scheint, daß nur bei solchen Eiweißkörpern diese ketoplastische Wirkung vermißt wird, welche besonders reich an kohlehydratbildenden Hemmungsstoffen sind.

Darnach läßt sich für die von mir untersuchten Eiweißstoffe folgende Skala aufstellen:

Protamin
Histon
Eiereiweiß
Pankreas
Casein.

In dieser Reihe nimmt der Gehalt an Monaminosäuren von oben nach unten zu; die kohlehydratbildenden Eigenschaften nehmen — soweit bekannt — gleichfalls von oben nach unten zu. Dagegen nimmt die ketoplastische Kraft nach unten zu ab. Dies äußert sich darin, daß Protamin, Histon und Eiereiweiß die Acetonkörperausscheidung vermehren, bei Pankreas tritt kein wesentlicher Einfluß ein, und das Casein wirkt infolge seines Reichtums an Hemmungsstoffen sogar antiketoplastisch.

Es wäre aber noch eine andere Erklärung möglich:

Bei der Pepsin-Trypsinverdauung spaltet sich das Eiweiß in die schwer angreifbare Antigruppe und die dem Trypsin leicht zugängliche Hemigruppe (Kühne[1]). Erstere, eine Vorstufe von Fischer und Abderhaldens[2]) Polypeptid, könnte die ketoplastische Wirkung entfalten, letztere (die leicht abspaltbaren Aminosäuren) die antiketoplastische. Dafür spräche u. a. der Umstand, daß das Casein bes. reich an der Hemigruppe ist, und daher sehr schnell zersetzt wird[3]), während die Protamine der Trypsinverdauung sehr schwer zugänglich sind, und nur ausnahmsweise dabei weiter als zu Protonen abgebaut werden. — Diese Auffassung bedeutet insofern etwas anderes als auch die Antigruppe Monaminosäuren (Leucin etc.) enthält, während andere Aminosäuren, wie das

1) Verh. d. Heidelb. Naturh. Med. Ver. 1876; ref. nach Cohnheim, Chemie der Eiweißkörper. Braunschweig 1904.

2) Zeitschr. f. physiol. Chem. 39 und 40.

3) Falta (21. Kongr. f. inn. Med.) machte die Schnelligkeit der Zersetzung des Eiweißmoleküls verantwortlich für erhöhte Zuckerausscheidung nach Casein- und Sermalbuminnahrung. Ich gedenke in späteren Versuchen diesen Einfluß auf die Acetonkörperbildung zu prüfen.

Digitized by Google

Glykokoll, ausschließlich der Antigruppe angehören.[1]) Die verschiedene Wirkung derselben Monaminosäuren in der Hemi- und Antigruppe wäre dann durch die verschiedenartige Bindung derselben im Eiweißmolekül zu erklären. Es wäre möglich, daß die Kohlehydratbildung aus Eiweiß an die Hemigruppe und nicht an bestimmte Monaminosäuren gebunden ist; dahin zielende Versuche stehen noch aus.

Welche von diesen Erklärungen richtig ist, und ob nicht eine dritte und vierte Möglichkeit vorliegt, den Einfluß des Eiweißstoffwechsels auf die Acetonkörperausscheidung zu erklären, muß die Zukunft lehren. Nur das eine können wir als feststehend ansehen:

Das Eiweißmolekül enthält sowohl ketoplastische wie antiketoplastische Gruppen; der Reichtum an der einen oder anderen dieser beiden Gruppen ist maßgebend für seinen Einfluß auf die Ausscheidung der Acetonkörper.

Herrn Prof. Dr. Weintraud sage ich für sein reges Interesse und seinen wertvollen Rat bei Abfassung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank.

Versuchsprotokolle.

Tabelle I.

Selbstversuch mit Karpfenmilch.

Gleichmäßige kohlehydratfreie Kost.

Datum	Urinmenge	spez. Gew.	N	NH_3	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Polarisation	Bemerkungen
13. III.	1150	1023	19,77	1,319	0,106	0	0	—
14. "	1210	1024	23,41	1,578	0,245	Spur	— 0,1% TrZ[2])	—
15. "	1420	1021	21,39	1,482	0,423	+	— 0,2 " "	—
16. "	1600	1020	24,02	1,850	0,457	+	— 0,2 " "	Zulage: 50 g Karpfenmilch
17. "	1500	1022	22,01	1,686	0,482	+	— 0,2 " "	" " "
18. "	1670	1021	22,06	1,822	0,537	+	— 0,2 " "	" " "
19. "	1200	1023	19,94	1,795	0,542	+	— 0,1 " "	—
20. "	1600	1017	19,66	1,754	0,419	+	— 0,1 " "	—
21. "	1350	1020	20,38	1,553	0,391	+	0	—

1) In der Tat kommen dem Glykokoll im Gegensatz zum Alanin antiketoplastische Eigenschaften nicht zu, wie mir neuerdings nachzuweisen gelang.

2) Die Polarisation ist in Traubenzuckerprozenten angegeben.

Digitized by Google

Tabelle II.

Selbstversuch mit Kalbsthymus und Pankreas.

Gleichmäßige kohlehydratfreie Kost.

Datum	Urinmenge	spez. Gew.	N	NH_3	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Polarisation	Bemerkungen
2. IV.	2250	1017	19,97	1,115	0,068	0	0	—
3. "	1300	1022	21,85	1,605	0,181	0	0	—
4. "	1600	1019	21,11	1,578	0,181	+	0	—
5. "	**1400**	**1021**	**25,20**	**1,795**	**0,359**	+	**0,1 % Tr.Z.**	Zulage: 300 g Kalbsthymus
6. "	**1650**	**1026**	**23,80**	**1,931**	**0,400**	+	**— 0,2 " "**	" " "
7. "	**1250**	**1027**	**22,90**	**2,122**	**0,510**	+	**— 0,1 " "**	" " "
8. "	1570	1019	20,44	1,600	0,298	+	— 0,1 " "	—
9. "	1900	1018	22,74	1,890	0,391	+	0	—
10. "	1050	1028	22,01	1,673	0,326	+	0	—
11. "	**1170**	**1030**	**23,24**	**1,646**	**0,306**	+	**0**	Zulage: 300 g Pankreas
12. "	**1300**	**1029**	**24,08**	**1,809**	**0,400**	+	**0**	" " "
13. "	1280	1027	21,95	1,714	0,245	+	0	—
14. "	1450	1021	19,81	1,550	0,334	+	0	—

Tabelle III.

Selbstversuch mit nativem Ovalbumin.

Gleichmäßige kohlehydratfreie Kost.

Datum	Urinmenge	spez. Gew.	N	NH_3	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Polarisation	Bemerkungen
20. V.	1500	1021	22,34	1,210	0,100	0	0	—
21. "	1500	1018	22,34	1,360	0,208	0	0	—
22. "	1200	1028	22,85	1,469	0,273	0	0	—
23. "	**1600**	**1020**	**24,08**	**1,686**	**0,339**	Spur	**0**	Zulage: 200 g nat. Ovalbumin
24. "	**1450**	**1020**	**23,58**	**1,618**	**0,373**	+	**0**	" " " "
25. "	1150	1022	21,34	1,605	0,642	+	— 0,1 % Tr.Z.	—
26. "	1050	1028	19,04	1,700	0,855	+	— 0,1 " "	—
27. "	1120	1028	19,04	1,727	0,717	+	— 0,1 " "	—

Digitized by Google

Tabelle IV.

Pat. D. (Leichter Diabetes mellitus. Toleranz 25 g Kohlehydrate).
Versuch mit coaguliertem Ovalbumin.
Gleichmäßige kohlehydratfreie Kost.

Datum	Urinmenge	spez. Gew.	N	NH_3	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Polarisation	Bemerkungen
10. V.	2350	1013	15,54	1,496	0,058	0	0	—
11. "	2400	1011	14,35	1,343	0,082	0	0	—
12. "	2220	1011	13,51	1,394	0,067	0	0	—
13. "	**2500**	**1014**	**16,24**	**1,530**	**0,104**	**0**	**0**	Zulage: 200 g coagul. Ovalb.
14. "	**2500**	**1013**	**13,72**	**1,173**	**0,120**	**0**	**0**	" " " "
15. "	**2580**	**1014**	**16,40**	**1,453**	**0,085**	**0**	**0**	" " " " Diätfehler: Pat. nahm dazu ca. 20 g Semmel
16. "	1930	1015	12,53	0,986	0,046	0	0	—
17. "	2000	1015	13,65	1,224	0,085	0	0	—
18. "	1850	1016	14,77	1,224	0,092	0	0	—

Anm.: Die niedrigen Acetonwerte am 15. und 16. V. sind durch den Diätfehler hinreichend erklärt.

Tabelle V.

Pat. B. (Schwerer Diabetes mellitus).
(Aus dem Augustahospital zu Köln).

Datum	Kost	Urinmenge	spez. Gew.	Zucker	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Oxibuttersäure
10. XI. 04	250 Hafermehl, 150 Butter, 50 Nutrose	3350	1020	74,4	0,56	+	0
11. "	" " " " " "	3000	1022	90,0	0,11	+	0
12. "	" " " " " "	2440	1023	71,0	0,10	+	0
13. "	" " 300 " 100 "	2590	1022	77,4	0,31	+	0,04
14. "	" " " " " "	3040	1019	72,1	0,38	+	0,03
15. "	" " " " " "	2460	1020	65,2	0,20	+	0
16. "	" " " " " "	2500	1021	50,0	0,27	+	0,17
17. "	" " " " " "	2600	1022	68,9	0,26	+	0
18. "	" " " " " "	2670	1024	88,1	0,22	+	0
19. "	" " 330 " 3 St. Eier	2440	1027	98,8	0,35	+	0,16
20. "	" " " " " "	2230	1028	101,0	0,50	+	0,07
21. "	100 " " " 4 St. "	1680	1032	51,7	0,47	+	0,05
22. "	— 300 " 3 St. "	1260	1031	9,3	0,39	+	0,04
23. "	— " " " "	1740	1024	17,1	0,60	+	3,73
24. "	— 300 Butter, 3 St. Eier, 100 Fleisch	1800	1024	16,2	0,67	+	6,53
25. "	— " " " " 200 "	2320	1028	34,8	1,07	+	10,60
26. "	— " " " " " "	2000	1028	24,0	1,13	+	9,48

Digitized by Google

Tabelle VI.

Pat. U. (Chron. Gelenkrheumatismus).

Versuch mit Nutrose.

Nicht ganz gleichmäßige, kohlehydratfreie Kost.

Datum	Urinmenge	spez Gew	N	NH_3	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Polarisation	Bemerkungen
22. II.	1050	1021	8,28	1,877	2,091	+	— 0,3 % Tr. Z.	—
23. "	1050	1021	—	—	—	—	—	Urin verloren gegangen
24. "	1450	1012	9,24	2,421	2,619	+	— 0,1 % Tr. Z.	Angina. Dyspepsie. Geringe Nahrungsaufnahme
25. "	1400	1010	8,85	2,611	2,125	+	— 0,1 " "	30 g Nutrose
26. "	1000	1022	10,14	2,190	2,196	+	0,1 " "	" "
27. "	1300	1016	10,48	2,026	1,282	+	0	" "
28. "	800	1020	11,87	1,795	1,223	+	0	—
1. III.	950	1019	10,08	1,741	1,511	+	0	—
2. "	1950	1009	11,09	1,646	1,653	+	0	—

Tabelle VII.

Pat. D. (wie in Vers. IV.)

Versuch mit Nutrose.

Gleichmäßige kohlehydratfreie Kost.

Datum	Urinmenge	spez Gew	N	NH_3	Aceton	$FeCl_3$ Reaktion	Polarisation	Bemerkungen
3. VI.	1420	1017	13,16	0,986	0,063	0	0	—
4. "	1370	1019	16,94	1,360	0,128	0	0	—
5. "	1250	1019	16,10	1,445	0,174	0	0	—
6. "	2230	1015	21,14	1,632	0,179	0	— 0,1 % Tr. Z.	Zulage: 100 g Nutrose
7. "	2230	1016	19,88	1,292	0,155	0	0	" " "
8. "	2400	1015	21,56	1,547	0,111	0	— 0,3 % Tr. Z.	" " "
9. "	1800	1013	16,38	1,428	0,106	0	— 0,1 " "	—
10. "	3000	1010	17,47	1,591	0,102	0	0	—
11. "	2100	1012	14,49	1,190	0,162	0	0	—

Digitized by Google

XXIV.

Mitteilung aus dem pharmakologischen Institut und dem Laboratorium für angewandte Chemie der Universität Halle.

Ueber die Wirkungen des p-Phenylendiamins und Chinondiimines.

Von

E. Erdmann und E. Vahlen.

Das p-Phenylendiamin, ein in der Parastellung amidiertes Anilin NH_2 NH_2, ist eine wohlbekannte basische Substanz der aromatischen Reihe, welche seit etwa 17 Jahren von der chemischen Industrie in steigendem Maße erzeugt wird. Namentlich zum Färben von Rauchwaren findet dieses Diamin in großen Mengen Verwendung, weil es ein Braun- und Schwarzfärben der Haare auf kaltem Wege gestattet. Während die Base selbst farblos ist, geht sie durch Oxydation sehr leicht in einen dunklen Farbstoff über. Dieser Farbstoff wird auf dem Haare selbst dadurch erzeugt, daß Lösungen des p-Phenylendiamins mit Wasserstoffsuperoxyd gemischt und die Rauchwaren mit dieser Mischung getränkt werden. Es ist dies das Verfahren, welches von dem Einen von uns in die Industrie eingeführt worden ist[1]), zu einer Zeit als über die physiologischen Wirkungen des p-Phenylendiamins näheres noch nicht bekannt war.

Nachdem sich dieses Färbeverfahren (sog. Ursolfärberei) im Inlande und Auslande, besonders in Deutschland, Frankreich und Amerika eingebürgert hatte, in dem Umfange, daß jetzt jährlich viele Tausende Kilo p-Phenylendiamin in solcher Weise verarbeitet werden, machten sich sanitäre Übelstände geltend. Die Arbeiter der betreffenden Fabriken hatten an gesundheitsschädigen-

1) Vgl. E. Erdmann, Zeitschr. f. angew. Chem. 1895, 424; D. R. P. Nr. 47349 vom 26. Oktober 1888 und die Zusatzpatente Nr. 51073, 80814, 92006.

Digitized by Google

den Wirkungen des p-Phenylendiamins zu leiden. Diese bestanden einerseits in Reizungen der Haut bei direkter Berührung mit den Lösungen der Base, in Ekzemen, welche nicht nur lokal, sondern gelegentlich auch an anderen, von der Berührungsstelle weitabliegenden Hautstellen des Körpers auftraten, andererseits in asthmatischen Beschwerden, Magenaffektionen und Augenentzündungen, d. h. Reizungserscheinungen, welche zurückzuführen waren entweder auf Phenylendiaminstaub oder auf die Einwirkung flüchtiger Dämpfe, entstanden bei dem Oxydationsprozeße des p-Phenylendiamins [1]).

Diese Verhältnisse nach ihrer chemischen und physiologischen Seite näher aufzuklären, mußte dem Einen von uns, nachdem seinerseits der Anstoß zur industriellen Verwendung der giftigen Substanz einmal gegeben und ohne weiteres nicht mehr rückgängig zu machen war, als eine moralische Verpflichtung erscheinen. Es sind hieraus 2 Abhandlungen hervorgegangen, welche den chemischen Verlauf der Oxydation des p-Phenylendiamins zum Gegenstande haben und unlängst in einer chemischen Fachzeitschrift veröffentlicht worden sind [2]), während wir zu einem pharmakologischen Studium des p-Phenylendiamins und seines ersten Oxydationsproduktes, des Chinondiimines, uns vereinigt haben und das bisher erlangte Resultat unserer gemeinsamen Versuche nachstehend mitteilen wollen.

Das p-Phenylendiamin ist bereits verschiedentlich Gegenstand pharmakologischer Untersuchung gewesen; hierbei sind aber wie uns scheint, die chemischen Eigenschaften der Substanz zu wenig berücksichtigt, ja zuweilen in einer Weise vernachlässigt worden, daß Fehlschlüsse hieraus hervorgingen. Nach unserer Ansicht kann eine Erklärung der merkwürdigen Erscheinungen, die das p-Phenylendiamin im lebenden Organismus hervorruft, nur gewonnen werden auf Grund genauer Kenntnis und Beachtung des chemischen Verhaltens dieser Base.

R. Dubois und L. Vignon [3]) haben zuerst Mitteilungen über

---

1) Auch ein Fall von Nephritis und Eiweiß im Harn ist seitens des Betriebsdirektors einer Rauchwarenfärberei zu unserer Kenntnis gelangt, doch scheint uns nicht vollkommen feststehend, daß er auf die Beschäftigung mit p-Phenylendiamin zurückgeführt werden muß.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37 (1904), 2776 und 2906.

3) Compt. rend. 107 (1888), 533: „Sur l'action physiologique de la para-et de la métaphénylènediamine" und Arch. de Physiologie 4. Serie, 1888, Bd. II, 255: „Etude préliminaire de l'action physiologique de la para-et de la métaphénylènediamine."

Digitized by Google

die physiologische Wirkung des p-Phenylendiamins gemacht. Die chemische Formel der Base wird von diesen Forschern, in Bestätigung unserer obigen Bemerkung, stets falsch, überhaupt ohne Verständnis für chemische Formeln, gegeben; über den Ursprung ihres p-Phenylendiamins wird gesagt, daß es durch Reduktion aus reinem Orthonitranilin[1]) (!) erhalten sei. Da nun aus Orthonitranilin durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure bekanntlich nur Orthophenylendiamin erhalten wird, so könnte man im Zweifel sein, ob sich die ganze Untersuchung auf dieses isomere Diamin oder aber auf Paraphenylendiamin bezieht, wenn nicht die Angabe des Schmelzpunktes und Siedepunktes doch wieder für letzteres spräche. Im Übrigen fanden Dubois und Vignon, daß ihr Präparat in einer Dosis von 0,1 g pro Ko. Tier bei Hunden im Laufe von 2 bis 3 Stunden tödlich wirkte. Sie beobachteten als Erkrankungserscheinungen Salivation, Tenesmus, Diarrhöe, erschwerte Respiration, Braunfärbung der Schleimhäute der Zunge und des Maules; als besonders charakteristisches physiologisches Merkmal heben sie ferner ausgeprägten Exophtalmus hervor, verursacht durch ein Ödem der Konjunktiva.

Kobert[2]) betont, daß nach seinen Tierversuchen das p-Phenylendamin keine lokalen Wirkungen bedinge, wohl aber bei Einführung in das Gefäßsystem eine Schwellung und oedematöse Infiltration des subkutanen Gewebes zur Folge habe, die am Auge bis zum Unsichtbarwerden des Bulbus sich steigern kann, um später wieder vollständig zu verschwinden. Mische man extra corpus Phenylendiamin mit Blut, so erfolge Braunfärbung und Methämoglobinbildung; man könne das Gift „als an der Grenze der Blutgifte stehend" bezeichnen.

Weiterhin wurde die Aufmerksamkeit der Ärzte auf das p-Phenylendiamin gelenkt durch die Verwendung dieser Base zum Färben lebenden menschlichen Haares.

Cathelineau[3]) machte der dermatologischen Gesellschaft in Paris Mitteilungen über mehrere dadurch zustande gekommene Erkrankungsfälle, welche durch Fournier, Feulard, Brocq in der Discussion ergänzt wurden. Die Erkrankung bestand in allmeinem Erythem mit Oedem der Augenlider und ekzematösen Hautausschlägen, die sich nicht nur auf Kopfhaut und Gesicht beschränken,

1) In dem Arch. de Physiologie steht „orthonitranylène".

2) Fortschritte der Medicin, 1890, 282 und Lehrbuch der Intoxikationen 1893, S. 444.

3) Ann. de Dermatologie et de Syphiligraphie VI (1895), 24.

Digitized by Google

sondern sich von hier aus auch auf Hals und Schultern, die Arme und Schenkel weiter verbreiten können.

Durch ähnliche Beobachtungen über die gesundheitsschädigende Wirkung des p-Phenylendiamins als Haarfärbemittel wurden die weiteren physiologischen Untersuchungen von G. Puppe[1]) E. Pollak[2]) und Laborde und Meillère[3]) veranlaßt.

Puppe behauptet, daß Blut, außerhalb des Körpers mit p-Phenylendiamin versetzt, sich schwarzbraun färbe, coaguliere und sich weitgehend zersetze unter Bildung von saurem Hämatin. An Versuchstieren hat er bei Einspritzung der Lösung Thrombenbildung in den der Einstichstelle benachbarten Gefäßbezirken beobachtet; diese Thromben zeigten das Hämatinspektrum.

Wir möchten diese Angaben, welche zu der falschen Anschauung geführt haben, daß p-Phenylendiamin ein Blutgift sei, hier gleich berichtigen. Augenscheinlich hat Puppe bei seinen angeblichen Versuchen mit p-Phenylendiamin gar nicht dieses in Händen gehabt, sondern das Chlorhydrat der Base[4]) denn er spricht von 10 bis 20prozentigen Lösungen, während sich wässrige Lösungen des p-Phenylendiamins von so hoher Konzentration auch bei Siedehitze nicht bereiten laßen. In kaltem Wasser lößt sich nicht mehr als etwa 1 Prozent p-Phenylendiamin[5]). Eine solche Lösung reagiert alkalisch, während die Lösung des Chlorhydrates stark sauer reagiert. Durch einfaches Prüfen der Lösung mit Lakmuspapier hätte Puppe sich überzeugen können, daß das, was er für p-Phenylendiamin ansah, in Wirklichkeit salzsaures Salz dieser Base war.

Versetzt man nun Blut mit einer konzentrierten Lösung von salzsaurem p-Phenylendiamin so treten die von Puppe beobachteten Erscheinungen freilich ein, — die Hämatinbildung und das Coagulieren des Blutes ist eben eine Wirkung der Salzsäure[6]). Hingegen bringt reine p-Phenylendiaminlösung in einer wässrigen

1) Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medizin 3. Folge, XII. Supplem. (1896), 116.

2) Wien. klin. Wochenschr. 1900, 712.

3) Compt. rend. hebdom. Soc. de Biologie Paris 53 (1901), 213 und 249.

4) In früheren Jahren war das Diamin hauptsächlich in Ferm des salzsauren Salzes im Handel.

5) Für kürzere Zeit können auch zweiprozentige Lösungen durch Abkühlen einer heiß bereiteten Lösung hergestellt werden; bei längerem Stehen fällt ein Teil der gelösten Base wieder aus. Von salzsaurem p-Phenylendiamin lassen sich 20prozentige Lösungen leicht in der Kälte herstellen.

6) Zu dem Schlusse, daß eine Verwechslung Puppe's vorliegt, kommt auch Kunkel, Handb. der Toxikologie 1901, 616.

Digitized by Google

Blutlösung auch nach mehreren Stunden keine sichtbare Veränderung der Farbe des Blutes und seines Absorptionsspektrums hervor. Neutralisiert man nach dem p-Phenylendiaminzusatz mit Essigsäure, so erscheinen erst nach einiger Zeit im Spektrum die Absorptionsstreifen des Methämoglobins, so daß es unentschieden bleibt, ob letzteres sich erst bei der Neutralisation durch Säure bildet, oder ob es nur durch die alkalische Reaktion vorher verdeckt war. Für die vorliegende Frage ist dies übrigens gleichgültig, denn entscheidend ist nicht das Verhalten des Blutes im Reagensglas, sondern im lebenden Organismus, und da können wir mit voller Bestimmtheit feststellen, daß wir niemals Methämoglobin oder gar weitere Zersetzungsprodukte des Hämoglobins im Blute von Tieren gefunden haben, welche per os oder subkutan p-Phenylendiamin erhalten hatten.

Die bei diesen Tierversuchen eintretende braune Verfärbung der Zunge, gewisser Schleimhäute und Gewebe mag wohl den Glauben an eine Blutzersetzung mit hervorgerufen haben; in Wirklichkeit ist sie auf die Bildung braunen Farbstoffes durch Oxydation des p-Phenylendiamins zurückzuführen.

Puppe's Irrtum ist von Pollak kritiklos übernommen worden, indem er schreibt[1]): „Das in den Haarfärbemitteln „Juvenia", „Phönix", „Nußextrakt" enthaltene p-Phenylendiamin ist ein äußerst giftiger Körper mit spezifischer Wirkung auf das Blut" usw.

Dies ist, wie bemerkt, irrig. Das p-Phenylendiamin ist kein Blutgift, es steht auch nicht, wie Kobert sich ausdrückt, „an der Grenze der Blutgifte". Wir wenigstens können uns unter diesem Ausdruck nichts denken: entweder eine Substanz wirkt zersetzend bezw. verändernd auf das Blut des lebenden Organismus ein, dann kann sie als Blutgift bezeichnet werden, oder sie tut dies, wie es beim p-Phlenylendiamin der Fall ist, nicht, dann ist sie eben kein Blutgift.

Chemisches Verhalten des p-Phenylendiamins.

Bevor wir unsere eigenen Tierversuche beschreiben, möge hier das chemische Verhalten, welches das p-Phenylendiamin bei der Oxydation außerhalb des Organismus zeigt, kurz dargelegt werden.

Alle Oxydationsmittel wirken leicht verändernd auf p-Phenylendiamin ein, selbst der Sauerstoff der Luft oxydiert die Oberfläche der festen Stücke allmählich, schneller das in Wasser gelöste p-Phenylendiamin beim Durchleiten von Luft durch die Lösung.

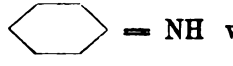
1) l. c. Seite 715.

Digitized by Google

Wie tiefgreifend die Veränderung ist, das hängt ab von der Art und Menge des Oxydationsmittels. Wird eine Lösung von p-Phenylendiamin mit kalter Kaliumpermanganatlösung im Überschuß versetzt, so spaltet sich der aromatische Kern mit größter Leichtigkeit auf, der Kohlenstoff wird zu Kohlensäure (und etwas Oxalsäure) oxydiert, der Stickstoff geht großenteils in Ammoniak über, zum kleinen Teil aber in Blausäure. Man kann die Blausäurebildung leicht schon durch den Geruch wahrnehmen, wenn man zu einer Lösung von etwa 1½ g p-Phenylendiamin in 100° Cc Wasser ein Liter einprozentige Permanganatlösung gießt und dann mit verdünnter Schwefelsäure ansäuert. Quantitativ wurde unter solchen Bedingungen eine Blausäurebildung von rund 1 Prozent des angewandten Diamins nachgewiesen [1]).

Oxydiert man das p-Phenylendiamin gelinder, indem man weniger Kaliumpermanganatlösung oder aber ein weniger kräftiges Oxydationsmittel anwendet, dann findet keine Zerstörung des aromatischen Kernes statt. Die Oxydation bleibt auf einer früheren Stufe stehen: man erhält so als erstes Oxydationsprodukt des p-Phenylendiamins eine Substanz von merkwürdigen Eigenschaften, das Chinondiimin. Es enthält zwei Wasserstoffatome weniger als das p-Phenylendiamin und ist als ein Chinon aufzufassen, dessen beide Sauerstoffatome durch je eine Gruppe = NH ersetzt sind.

Das Chinondiimin, dessen Konstitution also durch die Formel:



wiedergegeben wird, war als Zwischenprodukt chemischer Reaktionen des p-Phenylendiamins schon seit langer Zeit erkannt [2]) und der Eine von uns hat kürzlich nachgewiesen [3]), daß es sich beim Schütteln von p-Phenylendiaminlösung mit Bleisuperoxyd fast quantitativ bildet. Die Isolierung dieses Körpers in Substanz ist indessen erst im vorigen Jahre Professor Willstätter [4]) in München gelungen. Das Chinondiimin ist nämlich so unbeständig, daß es sich nur in trockenem Zustande einige Zeit aufbewahren läßt. In wässriger Lösung zersetzt es sich längstens im Laufe von 1½ Stunden bereits vollständig. Dabei tritt eine

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37 (1904), 2778.

2) E. Erdmann und H. Erdmann D. R. P. 64908 vom 17. Januar 1892, Friedländer, Fortschr. d. Teerfarbenfabrikation Bd. III, 40.

3) E. Erdmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37 (1904), 2910.

4) Willstätter und Meyer, Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37, (1904) 2494; Willstätter und Pfannenstiel, daselbst 37, 4605.

Digitized by Google

Polymerisation des Chinondiimines zu einem schwarzbraunen Farbstoff $(C_6H_6N_2)_3$ ein.

Ganz glatt erhält man diesen dunklen Farbstoff in chemisch reiner Form bei der Oxydation von p-Phenylendiamin mit Wasserstoffsuperoxyd in schwach alkalischer Lösung. Zunächst bildet sich bei dieser Reaktion nachweislich ebenfalls als Zwischenprodukt das Chinondiimin. Dieser unbeständige Körper polymerisiert sich aber sehr schnell, indem drei Moleküle zusammentreten. In schwarz — braunen Kryställchen scheidet sich das polymere Produkt aus, identisch mit dem Farbstoff, welcher bei dem Färben von Rauchwaren auf dem Haare erzeugt wird [1]).

Das Verhalten des p-Phenylendiamins bei der Oxydation in alkalischer Lösung ist also dieses, daß sich zunächst stets Chinondiimin bildet, welches sich entweder nach einiger Zeit zu Farbstoff polymerisiert, oder aber durch stärkere Oxydation weiter in Kohlensäure, Ammoniak und ein wenig Blausäure gespalten wird. Durch Säuren zerfällt Chinondiimin sehr schnell in Chinon und Ammoniak; es tritt daher bei saurer Oxydation des p-Phenylendiamins nicht auf.

Während der fertig gebildete polymerisierte Farbstoff sich im Organismus indifferent verhält, so daß er z. B. Kaninchen grammweise gegeben werden kann ohne eine merkliche Wirkung, entfaltet das Chinondiimin eine ganz außergewöhnliche lokale Reizwirkung auf allen Schleimhäuten, mit denen es in Berührung kommt.

Die Tierversuche, welche nunmehr beschrieben werden sollen, wurden von uns teils mit p-Phenylendiamin, teils mit salzsaurem Chinondiimin ausgeführt.

Zur Verwendung gelangte:

A) ein selbstgereinigtes, völlig farbloses p-Phenylendiamin, welches im Vacuum destilliert war, den Siedepunkt 150° bei 11mm, den Schmelzpunkt 140° zeigte und auch durch die Elementaranalyse als chemisch rein erwiesen worden war.

B) Frisch dargestelltes Chinondiiminchlorhydrat, welches wir zum Teil dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Professor Willstätter verdanken, zum Teil selbst nach dessen Angabe [2]) bereitet

1) Näheres über Bildung und Konstitution dieses Farbstoffes findet man bei Bandrowski, Monatschr. f. Chem. 10, 123, Berichte d. deutsch. chem. Ges. 27, 480 und E. Erdmann, Ber. 37, 2906.

2) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 37, 1494.

Digitized by Google

haben. In sehr viel Wasser ist es fast farblos löslich, einigermaßen stärkere Lösungen färben sich sofort intensiv.

A) Tierversuche mit p-Phenylendiamin.

Nr. 1. Versuchstier: Großes Kaninchen, 2550 g schwer; hat 24 Stunden gehungert. Atemfrequenz 170 pro Minute.

Erhält 0,5 g p—Phenylendiamin in 75 Cc Wasser gelöst, durch Schlundsondel.

Nach 33 Minuten: Tier normal.

Atemfrequenz 180.

Nach 83 Minuten: Deutliche Vergiftungserscheinungen. Atmung sehr mühsam, Frequenz nur 31. Zunge hängt dunkelviolett zum Maul heraus. Kampf der Kaumuskeln.

Nach 88 Minuten treten klonische Krämpfe auf.

Nach 96 Minuten: Tod, anscheinend durch Erstickung.

Sektionsbefund.

Oedem des subkutanen Gewebes am Halse, starke Schwellung der Zunge und der Glottis. Magenschleimhaut schwach gerötet. Blut hellrot, Methämoglobin spektroskopisch nicht nachzuweisen.

Chemische Blutuntersuchung.

Blut, Herz und Leber wurden mit Wasser maceriert, mit Schwefelsäure angesäuert und aus einer Retorte destilliert. Im Destillate konnte Cyanwasserstoff nicht nachgewiesen werden. Als dann alkalisch gemacht und weiter destilliert wurde, ging Ammoniak in so beträchtlicher Menge über, daß es in Form von Platinsalmiak isoliert und analysiert werden konnte.

Gefunden 44,27 Prozent Platin;
Berechnet 43,72 Prozent Platin.

Wie im Folgenden noch durch quantitative Bestimmungen näher nachgewiesen werden wird, ist der Ammoniakgehalt des Blutes nach p-Phenylendiamingaben außerordentlich viel größer als der normale Gehalt des Blutes an Ammoniak, welcher weniger als 1 mg pro 100 Cc beträgt.

Nr. 2. Versuchstier: Kaninchen, 2250 g schwer. Erhält 0,1 g p-Phenylendiamin per os. Als im Laufe einer Beobachtungszeit von $3^1/_2$ Stunden keine merklichen Erscheinungen auftreten, werden von Neuem 0,4 g p Phenylendiamin in einprozentiger wässriger Lösung durch die Schlundsonde eingegeben.

1 Stunde nach dieser zweiten Eingabe beginnt die Atemfrequenz sich zu verändern. Sie steigt zunächst innerhalb 25 Minuten allmählich von 200 auf 240 pro Minute, um dann plötzlich stark zu sinken.

Nach 97 Minuten zeigt sich folgendes Bild: Atemfrequenz 91, starke Schwellung der violett gefärbten Zunge, die aus dem Maule heraushängt; starker Exophtalmus. Die Atmung wird von Minute zu Minute mühsamer. Es droht Erstickungstod infolge von Schwellung

Digitized by Google

der Schleimhäute der Respirationswege wie bei Versuch 1. Im letzten Augenblick, als schon Erstickungskrämpfe einsetzen, wird Tracheotomie ausgeführt.

Die Atmung bessert sich sofort; sie zeigt 45 Minuten nach Tracheotomie die Frequenz 158. Das Tier ist nach erfolgter Beseitigung der mechanischen Hinderung der Atmung verhältnißmäßig munter, wird indessen am andern Tage tod gefunden.

Sektionsbefund.

Gewaltiges Hautödem in der Halspartie. Leber sehr blutreich, Herz mit coaguliertem Blut gefüllt, Nieren stark injiziert. Lunge hellrot, nicht ödematös. Magenschleimhaut bräunlich verfärbt, ohne Entzündung. Schleimhaut des Dickdarms braun, nicht geschwellt. Dünndarm frei von jeder entzündlichen Erscheinung. In der Blase braun gefärbter Harn; Blutfarbstoff oder ein Derivat desselben ist darin spektroskopisch nicht nachzuweisen.

Chemische Blutuntersuchung.

Blut, Herz und Leber wurden mit 3 g Weinsäure destilliert. Die ersten 100 Cc des Destillates wurden mit Kalilauge alkalisch gemacht und auf dem Wasserbade konzentriert. Nach Ansäuern mit Schwefelsäure färben die Dämpfe Guajak-Kupfersulfat-Papier deutlich blau.

Nr. 3. Versuchstier: Mittelgroßes Kaninchen. welches 24 Stunden gehungert hat. Erhält 1 g p-Phenylendiamin in einprozentiger Lösung durch Schlundsonde, wird dann sofort tracheotomiert. Schon 20 Minuten nach Eingabe beginnen klonische Krämpfe. Sie werden durch Geräusche (Klopfen auf dem Tisch) ausgelöst, treten aber auch spontan auf. Die Krampfanfälle setzen sich in der nächsten halben Stunde in immer verstärktem Maße und immer kürzeren Pausen fort; Das Tier macht eigentümliche Schwimmbewegungen mit den Hinterfüßen. Es zeigt sich noch keine Schwellung der Zunge, kein Trismus.

52 Minuten nach Eingabe: Unter sehr starken klonischen, dann tonischen Krämpfen fällt das Tier um; Opisthotonus. Atmung mühsam, 260 pro Minute.

Nach 61 Minuten: Zunge beginnt zu schwellen.

Nach 66 Minuten: Die Anfälle von tonischen Krämpfen und von Opisthotonus wiederholen sich alle 5 Minuten. Atmung schwach und ruckweise. Herz 286 pro Minute. Zunge schwillt stärker an.

Nach 85 Minuten: Zunge quillt cyanotisch hervor. Trismus.

Nach 90 Minuten: Tod ohne Krämpfe.

Sektionsbefund.

Die sofort vorgenommene Section ergiebt kein ausgeprägtes Ödem am Halse, nur starke Schwellung der Zunge. Leber blutreich, Herz und Lunge normal. Schleimhaut des Dickdarms bräunlich verfärbt, im Dünndarm keine ausgesprochenen entzündlichen Erscheinungen; Nieren etwas injiziert.

Digitized by Google

Im Blute kein Methämoglobin. Cyanwasserstoff ist nicht nachweisbar. Das Ammoniak wurde aus der mit Soda schwach alkalisch gemachten Blutmasse abdestilliert und im Destillate mit Normalsalzsäure unter Verwendung von Methylorange als Indikator titriert.

Verbrauch: 1,9 Cc $\frac{N}{1}$ Salzsäure entsprechend 0,032 g NH_3.

Im Harn ist unverändertes p-Phenylendiamin nicht zu finden.

Nr. 4. Versuchstier: Junger Hund, 4200 g schwer. Erhält durch Schlundsonde 1,5 g p—Phenylendiamin in 75 Cc Wasser. Atemfrequenz 14, Puls 70 pro Minute.

Nach 8 Minuten: Hund fährt mit der Pfote über die Nase, leckt viel mit der Zunge.

Nach 10 Minuten: Kratzt sich mit der Pfote dauernd die Nase.

Nach 16 Minuten: Fäces. Unruhe.

Nach 17 Minuten: Starkes Erbrechen, Fäces, Harn.

Nach 22 Minuten: Zittern, Unruhe, Augentränen.

Nach 27 Minuten: Salivation, Zittern.

Nach 37 Minuten: Unsicherheit auf den Füßen.

Nach 49 Minuten: Schwanken, Abgeschlagenheit. Empfindlichkeit nicht abgestumpft, Atmung nicht wesentlich geändert (13 pro Minute), Puls beschleunigt (131).

Nach 60 Minuten: Hund liegt zusammengerollt. Angerufen blinzelt er mit den Augen und schließt sie wieder.

Nach 72 Minuten: Ödem der Augen, Konjuktiva gerötet.

Nach 79 Minuten: Atmung verlangsamt (9,6).

Nach 84 Minuten: Atmung 9,7.

Nach 86 Minuten: Starker, mehrere Minuten dauernder Krampfanfall, Schreien, Schwimmbewegungen. Vortreten der Augen, Schaum vor dem Maule, Fäces.

Nach 95 Minuten: Klonische und tonische Krämpfe. Fäces.

Nach 102 Minuten: Fibrilläre Zuckungen der Kopfmuskeln. Schreikrampf. Vorquellen der Augen.

Nach 108 Minuten: Zunge ist braun gefärbt. Die Krampfanfälle wiederholen sich, verbunden mit Opisthotonus, alle 9 Minuten, später alle 5 Minuten und dauern 1 bis 2 Minuten. Nach jedem Anfall wird das Tier erschöpfter; es versucht sich aufzurichten, fällt aber hin.

Nach 4½ Stunden: Tod im Krampfanfall.

Sektionsbefund.

Halsvenen prall angefüllt. Lungen von violetter Farbe, etwas ödematös, beim Einschnitt tritt schaumige Flüssigkeit aus. Herz: Beide Ventrikel mit dunklem, z. T. coaguliertem Blut gefüllt. Nieren, Milz normal. Leber von eigentümlichem Aussehen; zeigt eine Reihe weißlicher Flecken, wie eine verfettete Leber. Magenschleimhaut an einer Stelle in der Größe eines Fünfmarkstückes schwärzlich verfärbt, an anderer Stelle gerötet. Schleimhaut des Dickdarms stark injiziert.

Digitized by Google

Die Schleimhaut des Fünffingerdarms zeigt zahlreiche Ekchymosen. Blut: Zeigt spektroskopisch kein Methämoglobin.

Zunge: Braun durch Färbung der Schleimhaut; beim Einschnitt hat das heraustropfende Blut normale Farbe.

Gehirn sehr blutreich. Venen prall gefüllt; Gehirnventrikel nicht mit Flüssigkeit gefüllt.

Chemische Blutuntersuchung.

Leber, Herz, Lunge, Gehirn wurden gehackt und mit dem Blut zusammen unter Zusatz von 250 Cc Wasser und etwas Weinsäure destillirt. Von den zuerst aufgefangenen 80 Cc Destillat, wurden abermals 15 Cc abdestillirt. Erwärmte man eine Probe dieses Destillates in einem Reagensglas, über dessen Mündung mit Guajakharztinktur angefeuchtetes Kupfersulfatpapier gelegt war, so zeigte letzteres starke Blaufärbung. Mittels der Berlinerblaureaktion ließ sich indessen Blausäure nicht nachweisen, wobei zu beachten bleibt, daß die Guajakreaktion etwa 60 mal empfindlicher ist. Das Ammoniak wurde im Blute so bestimmt, daß die weinsaure Flüssigkeit mit Soda alkalisch gemacht, das flüchtige Alkali abdestilliert und titriert wurde. Gefunden 0,217 g NH_3. Theoretisch können aus 1,5 g p-Phenylendiamin bei vollständiger Zersetzung 0,47 g NH_3 entstehen. Das alkalische Blut wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther abdestilliert; der Rückstand gab mit Eisenchloridlösung keine Spur einer Färbung: unverändertes p—Phenylendiamin war also im Blute nicht vorhanden [1]).

B) Tierversuche mit Chinondiiminchlorhydrat.

Die Substanz wurde, da sie sich in wässriger Lösung bald zersetzt, erst unmittelbar vor Eingabe in Wasser gelöst. Die Lösung färbt sich intensiv.

Nr. 5. Versuchstier: Kaninchen, 2000 g schwer. Erhält per os 0,5 g Chinondiiminchlorhydrat in 25 Cc Wasser.

Nach 20 Minuten: Tier läßt wiederholt Fäces.

Nach 35 Minuten: Häufiges Zwinkern mit den Augen, Tränenfluß, vermehrte Sekretion.

Nach 80 Minuten: Der gelassene Harn ist trübe, alkalisch.

Nach 95 Minuten: Tier ist indifferent, apathisch. Keine Schwellung oder cyanotische Verfärbung der Zunge.

Nach 4 Stunden: Tier ist sehr schwach, kann sich mühsam fortbewegen.

Am andern Morgen wird das Kaninchen todt gefunden.

Sektionsbefund.

Herz, Leber, Lungen, Nieren zeigen keine besonderen Erscheinungen. Die Schleimhaut des Magens ist im weitaus größten

1) Durch die intensive Grünfärbung mit Eisenchlorid lassen sich noch geringe Spuren von p-Phenylendiamin nachweisen.

Digitized by Google

Teil ihrer Ausdehnung dunkelgrau, fast schwarz gefärbt. Einzelne Stellen sind blutrot. Die ganze Magenschleimhaut ist stark geschwellt.

Darm im Ganzen unversehrt; nur im unteren Teil des Dünndarms findet sich eine stecknadelkopfgroße, dunkelrote Stelle.

Chemische Blutuntersuchung.

Cyanwasserstoffsäure war im Blute nicht nachweisbar, auch die Reaktion auf Guajakkupfersulfatpapier wurde nicht erhalten. Der Ammoniakgehahlt wurde zu 0,0663 gefunden. (Bestimmung in gleicher Weise wie bei Versuch 3 und 4).

Nr. 6. Versuchstier: Mittelgroßer Hund. Erhält Nachmittags 5 Uhr ca. 0,4 g Chinondiiminchlorhydrat in 4 procentiger wässriger Lösung durch die Schlundsonde. Sobald die Flüssigkeit in den Magen gelangt, wird der Hund furchtbar ungeberdig und schreit auf. Losgelaßen reibt er sich heftig mit den Pfoten die Nase; nach 2 Minuten folgt Erbrechen. Obwohl dadurch die größte Menge der Lösung wieder aus dem Magen entfernt wurde, war dennoch die Wirkung tödlich.

Alle 5 Minuten wiederholen sich die heftigsten Brechbewegungen, durch die bald nichts als zäher, schaumiger Schleim herausbefördert wird. Nach 50 Minuten zeigt dieser Schleim Blutspuren. Am anderen Tage ist der Hund sehr schwach und bricht blutige Massen. Er stirbt des Abends gegen 9 Uhr, 28 Stunden nach Eingabe.

Sektionsbefund.

Magenschleimhaut dunkelbraun, stark geschwellt. Dünndarm im Duodenum fast ganz unversehrt, die geröteten Stellen nehmen nach unten zu, Dickdarm sehr stark gerötet und entzündet. Nieren normal. Blase gefüllt mit braunem Harn.

Nr. 7. Versuchstier: Hund, 5500 g schwer. Erhält in den leeren Magen 0,12 g Chinondiiminchlorhydrat in 5 Cc Wasser durch Schlundsonde.

Nach 4 Minuten beginnen Brechbewegungen, welche sich in kleinen Pausen wiederholen, ohne daß etwas erbrochen wird.

Nach 15 Minuten: Tier liegt traurig und krank da, konvulsivische Bewegungen des Unterleibes. Brechbewegungen.

Nach 4 Stunden: Der sonst äußert lebhafte Hund liegt zusammengerollt da, steht auf Anrufen nicht auf. Bei den Brechbewegungen wird ein wenig blutiger Schleim erbrochen.

Nach 20 Stunden wird der Hund tod gefunden.

Sektionsbefund.

Magenschleimhaut geschwellt. Zwölffingerdarm und oberer Teil des Dünndarms an vielen Stellen stark injiziert und geschwollen; dieselben Erscheinungen wiederholen sich in besonders starkem Maße am Dickdarm.

Digitized by Google

Methämoglobin im Blute nicht vorhanden. Auf Zusatz von einem Tropfen Ferricyankalium bräunt sich das Blut sofort. Leber sehr blutreich. Herz mit geronnenem Blut gefüllt.

Nr. 8. Versuchstier: Hund, 3580 g schwer. 0,12 g Chinondiiminchlorhydrat in 10 Cc Wasser werden subcutan an zwei Stellen des Rückens injiziert. Der Hund schreit, ist sehr ungeberdig, läßt Harn und winselt noch längere Zeit hindurch.

Demselben Hunde werden drei Tage später 2½ Cc einer 2 procentigen Lösung des Chinondiiminchlorhydrates (entspr. 0,05 g der festen Substanz) in die rechte Jugularvene gespritzt.

Als Folgeerscheinnungen dieser beiden Injektionen, der subkutanen und intravenösen, wird nichts anderes beobachtet als:

1. Ausbildung eines großen Abscesses am Rücken, eines kleineren am Halse infolge Reizwirkung der Substanz.

2. Veränderung des Harnes, welcher alkalisch wurde, Kupferhydroxyd auflöste und beim Kochen reducierte. Eiweiß fand sich nicht im Harn, ebensowenig Zucker.

Nr. 9. Derselbe Hund, welcher zu Versuch 8 gedient hatte, erhielt 14 Tage später 0,04 g Chinondiiminchlorhydrat in 2 Cc Wasser in die linke Jugularvene injiziert. Die Injektion fand sehr langsam statt, mit Pausen, sobald Dyspnoe eintrat.

Der Hund winselte beim Einspritzen, lief aber, losgebunden, ganz munter umher. Die Injektion blieb ohne merkliche Folgen.

Nr. 10. Versuchstier: Starker Hund, 7350 g schwer.

Erhält 0,1 g Chinondiiminchlorhydrat in 5 Cc Wasser mit mehrfachen Pausen innerhalb 10 Minuten in die linke Jugularvene gespritzt. Als der Hund nach Vernähung der Wunde losgebunden wird, springt er munter umher. Der aufgefangene Harn reducierte alkalische Kupferlösung allmählich. Eine anderweitige Wirkung der Einspritzung war nicht zu konstatieren.

Nr. 11. Es wurde versucht, demselben Hunde, welcher zu Versuch 10 gedient hatte, Chinondiiminchlorhydrat-Lösung in den Magen zu bringen. Er bricht die beigebrachten kleinen Mengen fast sofort wieder aus.

Alsdann wurde eine Einspritzung von 0,4 g Chinondiiminchlorhydrat in 10 Cc Wasser in den vorher ausgespülten Darm gemacht. Der Hund schreit bei der Injektion; nach kaum 1 Minnte giebt er die Flüssigkeit per anum wieder heraus. Die Einspritzung bereitet dem Hunde ersichtlich große Schmerzen. Er stößt bei stark eingezogenem Unterleib längere Zeit hindurch regelmäßige Schmerzenslaute aus. Am folgenden Tage hatte er sich erholt.

Um eine dauernde Einführung des Präparates in den Verdauungstraktus dieses Tieres zu erreichen, blieb nichts Anderes übrig, als nach Eingabe durch Schlundsonde den Ösophagus zuzubinden. Diese Opera-

Digitized by Google

tion wurde vorgenommen. Unter sorgfältiger Schonung der beiden nervi vagi und ohne Blutung wurde der Ösophagus frei präpariert, zwei Bindfadenschlingen wurden um ihn gelegt; dann wurde durch das Maul die Schlundsonde eingeführt und durch diese eine Lösung von 0,4 g Chinondiiminchlorhydrat in 10 Cc Wasser in den Magen gegossen. Sofort nach dem Herausziehen der Sonde wurden die Schlingen um den Ösophagus fest zugezogen.

Nach einer Minute beginnen starke Brechbewegungen, welche kurze Zeit andauern und in Pausen von 5 bis 7 Minuten sich in heftigen Anfällen wiederholen, ohne daß eine Spur des Mageninhaltes aus dem Ösophagus herausgelangen kann.

Nach einer Stunde wird der Ösophagus von den Schlingen befreit, die Wunde vernäht, der Hund losgebunden und auf die Füße gestellt. Er schwankt hin und her, fällt auf den Boden, steht wieder auf und hat sehr unsicheren Gang. Bei wiederholten Brechbewegungen wird nur ein wenig zäher Schleim herausgebracht. Der Hund sieht sehr schlecht aus; in den Käfig gebracht, wirft er sich hin und streckt alle Viere von sich.

Tod 3 Stunden nach Eingabe.

Sektionsbefund.

Die sofort vorgenommene Sektion ergab, daß die Magenschleimhaut kolossal geschwellt und dunkelbraunrot gefärbt war, namentlich auf der Höhe der Wülste. Dieses Verhalten zeigt große Ähnlichkeit mit dem Bilde, welches man bei Vergiftung mit konzentrierter Ammoniaklösung zu sehen bekommen kann.

Eine ebensolche Veränderung zeigt das unterste Ende des Dickdarms, unzweifelhaft herrührend von der Injektion in den Darm am vorhergehenden Tage.

Der oberste Teil des Dünndarmes zeigt ebenfalls, aber in viel geringerem Grade als der Magen, Schwellung der Schleimhaut und rote Streifen in verschiedener Ausdehnung. Der untere Teil des Dünndarmes und obere des Dickdarmes zeigten keinerlei Veränderung.

Das Blut wurde spektroskopisch untersucht; es wies normale Oxyphämoglobinstreifen auf, und keinen Methämoglobinstreifen.

Schlußfolgerungen.

Das durch p-Phenylendiamin veranlaßte Vergiftungsbild wird durch zwei voneinander unabhängige Erscheinungen beherrscht, nämlich heftige Entzündung der Schleimhäute, sowie Krampfanfälle. Die lokale Reizwirkung des unveränderten p-Phenylendiamins ist nicht so groß, um die außerordentlich intensiven Entzündungserscheinungen zu erklären, die nach seiner Einverleibung per os auf der Schleimhaut des Digestionstraktus und der oberen Luftwege zur Ausbildung kommen. Aber leicht verständlich wird diese heftige Wirkung, wenn man sie dem Chinondiimin zuschreibt, das durch Oxydation aus dem p-Phenylendiamin entsteht. Denn durch unsere

Digitized by Google

Tierversuche ist festgestellt, daß dem Chinondiimin exorbitant starke lokale Reizwirkungen zukommen. Die Aetzwirkung des Chinondiimins auf die Magenschleimhaut und Darmschleimhaut ist derartig, daß große und kräftige Tiere, denen auch nur kleine Mengen (0,12 bis 0,4 g Chinondiiminchlorhydrat) in den leeren Magen gebracht werden, daran schnell zu Grunde gehen. (Versuch 5, 6, 7, 11).

Auf die Entstehung dieser Substanz würden auch die ekzematösen Hautausschläge und Geschwürsbildungen zurückzuführen sein, welche die Folge einer Berührung von p-Phenylendiaminlösungen mit der Haut sind, namentlich bei gleichzeitiger Anwesenheit eines Oxydationsmittels, wie Wasserstoffsuperoxyd. Ebenfalls durch die reizende Wirkung des im Körper gebildeten Chinondimins möchten wir die an Tieren nach p-Phenylendiamingaben regelmäßig beobachteten Erscheinungen der Salivation und des Exophtalmus, des Oedems am Halse, des Anschwellens der Zunge erklären. Das p-Phenylendiamin wird, wie angenommen werden kann, als solches resorbiert, durch das Blut im Körper verteilt und auf den Schleimhäuten wieder ausgeschieden. Hier erst findet wahrscheinlich Oxydation zu Chinondiimin statt, welches dann auf den betreffenden Schleimhäuten, sowohl der Nase, des Halses, der Augen, wie des Darmes seine lokale Reizwirkung entfaltet.

Da saure Reaktion die Bildung von Chinondiimin verhindert, alkalische ihr günstig ist, so ist es verständlich, wenn nach p-Phenylendiamingaben im Darme starke Ätzung durch das gebildete Chinondiimin zustande kommt, während sie im Magen weniger intensiv ist (Versuch 4.) Zu einer äußerst heftigen Atzwirkung auf den Magen durch Chinondiimin kommt es jedoch dann, wenn letzteres in Substanz eingegeben wird.

Bei p-Phenylendiamingaben werden die Reizwirkungen vom Tiere zuerst in der Nase empfunden, hier schon nach 8 bis 10 Minuten (Versuch 4), sie äußern sich dann in vermehrter Salivation, Augentränen, schließlich — nach 1 bis 1½ Stunden — in Exophtalmus, Hals- und Zungenödem. Denkbar wäre auch ein Abdunsten von Chinondiimindämpfen aus den Lungen und ihre Weiterführung mit der Expirationsluft, doch scheint die Flüchtigkeit des Chinondiimins hier nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Denn die Lunge selbst wurde nur bei Versuch 4, als einem Hunde die starke Dosis von 1½ g p-Phenylendiamin gegeben wurde, und der Tod erst nach 4½ Stunden eintrat, etwas ödematös gefunden.

Hingegen betrachten wir die zweifellos vorhandene, schon aus

Digitized by Google

dem scharfen und zum Husten reizenden Geruch hervorgehende Flüchtigkeit des Chinondiimins als die Ursache der Augenentzündungen, der astmatischen Beschwerden, der Störungen von Seiten des Magens (Appetitlosigkeit, Abmagerung), unter denen Arbeiter in ungenügend ventilierten Rauchwarenfärbereien zu leiden haben.

Aus den Tierversuchen 1 und 2 geht hervor, daß die durch Chinondiimin hervorgerufenen lokalen Entzündungserscheinungen auch dadurch zur Todesursache werden können, daß das Tier durch Halsödem und Zungenschwellung mechanisch an der Atmung behindert wird und daher erstickt. Wird diese Erstickungsgefahr durch Ausführung der Tracheotomie beseitigt, so verlängert dies zwar die Lebensdauer des Tieres; gleichwohl endet der Versuch letal, wenn die Dosis 0,1 g p-Phenylendiamin pro Kilo Körpergewicht oder mehr betrug.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das Chinondiimin lediglich durch seine lokal reizende Wirkung und die dadurch gesetzten heftigen Entzündungszustände den Tod des vergifteten Tieres hervorruft. Denn sowohl bei subkutaner, wie bei intravenöser Applikation tötet es in Dosen, welche in den Magen gebracht letal wirken, nicht nur nicht, sondern bringt überhaupt kein Symptom allgemeiner Vergiftung hervor (vgl. Versuch 8, 9, 10).

Führt man die eine der beiden Komponenten, aus denen sich die p-Phenylendiaminvergiftung zusammensetzt, die Entzündung der Schleimhäute, auf Entstehung des Chinondiimins zurück, so bleibt für die andere Komponente, die heftigen Krämpfe, entweder das unveränderte p-Phenylendiamin oder andere aus ihm innerhalb des tierischen Stoffwechsels gebildete Produkte verantwortlich. Für die zweite Alternative schien nicht nur der Umstand zu sprechen, daß die Krämpfe erst längere Zeit nach Applikation des p-Phenylendiamins auftraten (z. B. 1 1/2 Stunden im Versuch No. 4), sondern noch mehr ein von Puppe (l. c.), mitgeteiltes Experiment. Puppe spritzte einem Hunde 0,4 g p-Phenylendiamin (-chlorhydrat) in eine Jugularvene, ohne Intoxikationserscheinungen darnach auftreten zu sehen, während dasselbe Tier nach subkutaner Applikation von 0,5 g unter Krämpfen innerhalb 5 Stunden zugrunde ging. Daß ein Gift, unmittelbar in die Blutbahn gespritzt, sich weniger wirksam erwiese als nach Verabreichung per os oder nach subkutaner Injektion, läuft so sehr allen bisherigen Erfahrungen zuwider, daß eine solche Tatsache, mit überzeugender Sicherheit festgestellt, von geradezu fundamentaler Bedeutung für die Toxikologie sein würde. Wir wiederholten daher diesen Versuch von Puppe.

Digitized by Google

Nr. 12. Hund von 5,9 Kilo. Erhält 0,6 p—Phenylendiamin (freie Base) in Wasser gelöst, langsam in eine Jugularvene injiziert.

11 Uhr 35 Minuten. Das Tier wird vom Operationsbrett losgebunden und auf dem Zimmerboden gestellt. Es schwankt hin und her und kann sich nur mühsam auf den Beinen erhalten.

11 Uhr 40 Minuten. Das Tier liegt auf der Seite. Krämpfe. Schwimm- und Tretbewegungen. Speichel fließt aus dem Maule.

11 Uhr 45 M. Richtet sich wieder auf, bleibt aber auf dem Bauche liegen.

12 Uhr 2 Minuten. Neuer Krampfanfall, heftiger wie der vorhergehende. Schwimm- und Tretbewegungen. Es wird Harn und Kot gelassen. Das Tier richtet sich nicht wieder auf. Es wird wiederholt von neuen Krampfanfällen geschüttelt. Allmählich tritt Bewußtlosigkeit ein. Die Atmung wird langsam, schließlich aussetzend.

12 Uhr 20 Minuten. Exitus.

Die spektroskopische Blutuntersuchung läßt in Bestätigung unserer übrigen Beobachtungen kein Methämoglobin erkennen. Bei der Sektion findet man die Magenschleimhaut gleichmäßig gerötet. Schleimhaut des Duodenums und des Rektums mit Ekchymosen bedeckt, der übrige Teil des Darms frei davon.

Nach diesem Experiment kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das p-Phenylendiamin als reines Krampfgift wirken und töten kann. Je rascher diese Krampfwirkung eintritt, was von der Größe der Dosis und der Geschwindigkeit der Resorption abhängt, um so weniger intensiv sind die lokal entzündlichen Erscheinungen auf der Darmschleimhaut. Dies geht aus dem Sektionsergebnis von Vers. 12 ebenso deutlich hervor wie die Tatsache, daß auch bei unmittelbarem Eintritt des p-Phenylendiamins in die Blutbahn die entzündungserregende Substanz auf der Intestinalschleimhaut entweder sezerniert oder produziert wird. Das abweichende Ergebnis in Puppes Versuch dürfte am leichtesten seine Erklärung finden in dem Umstand, daß der Hund zur Ausführung der intravenösen Injektion des p-Phenylendiamins ätherisiert worden war.

Oxydiert man p-Phenylendiamin oder Chinondiimin extra corpus mit Kaliumpermanganatlösung, so bildet sich, wie oben dargelegt wurde, Ammoniak und etwas Blausäure. Im Blute mit p-Phenylendiamin vergifteter Tiere wurde stets Ammoniak gefunden, in sehr erheblicher Menge dann, wenn der Tod erst mehrere Stunden nach Eingabe erfolgt war (4½ Stunden bei Versuch 4).

Zur Bestimmung des Ammoniaks wurde bald nach dem Tode das frische Blut zusammen mit Herz, Leber, Lunge unter Zusatz von ein wenig Sodalösung destilliert. Die Ammoniakmengen, die im Destillate gefunden wurden, betrugen bei Kaninchen einmal 0,032 g. (Vers. 3), ein anderes Mal 0,0663 g (Versuch 5), bei einem Hunde, welcher 1,5 g p-Phenylendiamin per os erhalten hatte 0,217 g

Digitized by Google

(Versuch 4). Unsere Ammoniakbestimmungen wurden zwar nicht in abgewogenen Quantitäten von Blut und Organen ausgeführt, so daß ein genauer Vergleich mit den normaler Weise darin enthaltenen Ammoniakmengen nicht angestellt werden kann. Überdies enthalten einzelne Organe des Hundes, namentlich die Leber, wie aus den Untersuchungen von Nencki, Zaleski u. a. hervorgeht, sehr viel mehr Ammoniak als das Blut. Gleichwohl glauben wir aus unseren Untersuchungen den Schluß ziehen zu dürfen, daß der Ammoniakgehalt des Blutes nach Vergiftung mit p-Phenylendiamin vermehrt wird. Diese Ammoniakbildung ist zweifellos auf die allmähliche Zersetzung des p-Phenylendiamins im Blute zurückzuführen, wie dies in Übereinstimmung steht mit dem eingangs erläuterten chemischen Verhalten des p-Phenylendiamins bei der Oxydation. Auch die Beobachtung, daß der Harn des Hundes bei subkutaner Applikation von Chinondiimin alkalisch wurde, ist jedenfalls auf entsprechende Ammoniakbildung zurückzuführen.

Das Vorhandensein geringer Mengen Blausäure im Blute konnte nicht sicher erwiesen, aber doch bei den Versuchen No. 2 und 4 durch Bläuung von Guajakkupfersulfatpapier einigermaßen wahrscheinlich gemacht werden. Die Möglichkeit, daß die Giftwirkung des p-Phenylendiamins teilweise auf Blausäure zurückzuführen ist, scheint uns zu bestehen, aber auch die Möglichkeit, daß der Stickstoffgehalt des p-Phenylendiamins, bevor er beim Zerfall der Substanz im Organismus in Ammoniak übergeht, giftige Basen als intermediäre Produkte entstehen läßt, welche durch eine noch eingehendere chemische Untersuchung vielleicht isoliert werden könnten.

In den aus der pharmakologischen Untersuchung zu ziehenden praktischen Folgerungen für die gewerbliche Verwendung des p-Phenylendiamins stimmen wir mit anderen Autoren darin überein, daß Lösungen dieses Diamins als Färbemittel lebenden menschlichen Haares unzulässig und unbedingt zu verwerfen sind[1]).

Die chemische Industrie indessen, welche sich mit der Massenfabrikation und Verwendung viel stärkerer Gifte, als das p-Phenylendiamin es ist, ebenfalls abzufinden hat, kann diese Substanz nicht mehr entbehren. Die Vorsichtsmaßregeln, welche die Verarbeitung des in den Rauchwarenfärbereien als „Ursol D“ bekannten p-Phenylendiamins erforderlich macht, sollen an anderer Stelle erörtert werden.[2])

1) Vor solcher Verwendung hat der Eine von uns schon vor 10 Jahren dringend gewarnt, Zeitschr. f. angew. Chem. 1895, 428; D. R. P. Nr. 92006 und Oesterr. Patent 47/1531 vom 30. April 1897 und an anderen Orten.

2) Zeitschr. f. angew. Chem. Jahrg. 1905, Heft 35.

Digitized by Google

XXV.

(Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.)

Ueber den Ausscheidungsort von Eiweiss in der Niere.

Von

Dr. Julius Schmid.

I. Einleitung.

Es ist eine wohlbekannte Tatsache, daß nach der Beibringung von Hühnereiweiß unter gewissen Bedingungen, regelmäßig nach intravenöser Injektion, Eiweiß im Harn auftritt. Und zwar besteht dies nach neueren Untersuchungen (Ascoli (1), Inouye (2), Hamburger (3)) im wesentlichen aus übergetretenem Hühnereiweiß, dem mitunter auch Serumeiweiß beigemengt ist; letzterer Befund beweist, daß dem Hühnereiweiß eine schädigende Wirkung auf die Niere zukommt.

Bei der Leichtigkeit, mit der es gelingt Eiweiß mikrochemisch nachzuweisen, hat man wiederholt die Injektion von Hühnereiweiß methodisch dazu benutzt, über den Ausscheidungsort der festen Substanzen in der Niere Aufschluß zu erhalten. Aus dem Ergebnis dieser Beobachtungen hat man den Wahrscheinlichkeitsschluß gezogen, daß das Hühnereiweiß durch den Glomerulus secerniert wird. (s. bes. Ribbert (4).

Da nun annähernd alles, was wir über den Ausscheidungsort des Eiweißes in der Niere wissen, auf den genannten Versuchen fußt, schien es wünschenswert, ihre Ergebnisse auf anderem Wege zu kontrollieren. Ein solcher war durch Untersuchungen von Herrn Professor Loewi gegeben, wonach die Ausscheidung der durch den Glomerulus tretenden, andererseits der durch die Kanälchenepithelien ausgeschiedenen Substanzen sich bei der Diurese wesentlich verschieden verhält (5). Ich unternahm es daher auf dessen Veranlassung, das Verhalten der Eiweißausscheidung unter dem Einfluß der Diurese zu untersuchen.

Digitized by Google

II. Versuche.

Meine Versuchstiere waren Katzen, Hunde und Kaninchen. Der Harn träufelte aus einer am aufgebundenen, narkotisierten Tier eingelegten Blasenkanüle in Maßzylinder geeigneter Größe. Die vena jugularis war zur Injektion, die Carotis zur Blutdruckbestimmung je mit einer Kanüle armiert.

Als Eiweißpräparat diente Grüblers Ovalbumin, zu ca. 5 proz. in schwach hypotonischer Salzlösung (s. u.) gelöst. Die Injektion wurde möglichst gleichmäßig langsam (ca. 30 cc in 10 Minuten) ausgeführt.

Die Eiweißbestimmung wurde nach vorgängiger Ausführung von Analysen zur Prüfung der Zuverlässigkeit der Methodik folgendermaßen ausgeführt. Die Harnmengen wurden mit Wasser auf gleiches Quantum (50 ccm) gebracht, mit verd. (25 proz.) Essigsäure (1 cc) angesäuert, und mit 10 proz. NaCl Lösung (10 cc) versetzt. Das Eiweiß wurde einmal aufkochen gelassen. Nach kurzem Stehen zum Absetzenlassen des Niederschlags wurde durch aschefreies Filter filtriert, wiederholt (gewöhnlich drei mal) mit heißem Wasser ausgewaschen und im Filter samt Inhalt nach Kjeldahl der N bestimmt.

Im Filtrat sind nie auch nicht nach stärkster Einengung mittelst Essigsäure-Ferrocyankalium oder Biuretreaction auch nur Spuren von Eiweiß nachweisbar.

a) Über die Beeinflussung der Eiweißausscheidung durch Salz- bez. Coffeindiurese.

Zunächst verfolgten wir, uns vor Trugschlüssen zu sichern, den normalen, d. i. durch kein Diureticum beeinflußten Ablauf der Eiweißausscheidung.

(cf. Versuch I und II.)

Im ersten Versuch wurde der Eiweißinjektion eine solche von 0,6 proz. NaCl allein vorausgeschickt, um einen etwaigen spezifischen Einfluß von Eiweiß auf die Größe der Diurese festzustellen. In Versuch I und II blieb er völlig aus. In anderen Versuchen trat allerdings eine schwache Diurese ein; es liegt aber keinerlei Grund vor, sie als Folge einer spezifischen Eiweißwirkung — bedingt etwa durch dessen krystalloide Natur, wie Spiro (6) will, aufzufassen — sondern sie ist einfach Folge der gleichzeitigen NaCl injektion mit konsekutiver Blutverdünnung (s. Loewi (7)). Mitunter mag nach gelegentlich von uns gemachten Erfahrungen auch eine gleichzeitige Blutdrucksteigerung an ihrem Zustandekommen mitbeteiligt sein.

Digitized by Google

Versuch I.

Kaninchen 1350 g feucht gefüttert. 1,6 g Urethan per os.

Harnmenge in je 5 Min.[1])	Eiweiß N (mg) in je 5 Min.	Injektion	Blutdruck
2,0			90
1,0			
0,9			
0,8			
. . . . .		30 cc 0,6% NaCl	90
0,8			
1,5			
1,3			
0,8			
0,5			
0,6			
. . . . .		30 cc 5 % Eiweiß in 0,6 % NaCl	85
0,4			
0,6			
0,9	. . . . .	1,5	
1,6			
1,7			
1,4	. . . . .	4,2	
1,7			
1,7	. . . . .	3,7	
1,3			
1,5	. . . . .	2,3	
1,1			
1,6	. . . . .	2,2	
0,6			
1,4			
0,6	. . . . .	1,0	75
0,7			

Was nun die Eiweißausscheidung anbetrifft, so erreicht diese nach ca. 10—30 Minuten ihr Maximum, um dann allmählich abzufallen. Nach 1—2 Stunden ist dann kaum mehr Eiweiß im Harn nachweisbar.

Wir gingen nun dazu über in der Zeit, da wir nach den vorigen Versuchen erwarten durften, daß die Eiweißabscheidung im Absinken begriffen war, ein Diuretieum aufzusetzen, und zwar ein solches, das die Filtration steigert.

(cf. Versuch III.)

1) Die Klammern in dieser Kolonne geben die Perioden an, die zusammen analysiert wurden.

Digitized by Google

Versuch II.

Katze (2245 g). 2 g Urethan p. os. u. Aetherinh. Arterien-, Venen- u. einfache Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Eiweiß N in mg	Blutdruck (mittl.)
11^{30}—^{35}		2,5		125
11^{35}—^{40}		2,1		120
11^{40}—^{45}		1,8		118
11^{45}—^{50}	30ccm 5% Eiweißlösung	3,9 d. i.	2,2 d. i.	
11^{50}—^{55}	in 0,45% NaCl-lösung	1,95 p. P.	1,1 p. P.	
11^{55}—12^{00}		2,4	3,6	115
12^{00}—^{05}		2,2	4,1	
12^{05}—^{10}		2,4	4,3	
12^{10}—^{15}		2,0	4,0	102
12^{15}—^{20}		1,7	3,6	82
12^{20}—^{25}		1,0	2,2	65
12^{25}—^{35}		0,5	1,6	50
	Weiteres Sinken des Blutdrucks. Stocken der Diurese. Tod des Tieres (Narkose?)			

Versuch III.

Kaninchen (2600 g) trocken gefüttert. 2,6 g Urethan per os. Arterien-, Venen- und einfache Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Eiweiß N in mg	Blutdruck (mittl.)
Perioden von 10 Min. Dauer	30 ccm 5% Eiweißlösung (in 0,6% Kochsalzl. intravenös	I. 11,8	3,6	100
		I. 6,8	3,6	105
		II. 1,2	1,7	
		III. 2,7	2,7	110
		IV. 1,9	3,0	98
		V. 2,5	4,3	
	0,1 g Diuretin (5%) intravenös	VI. 10,2	8,3	92
		VII. 3,5	2,6	
		VIII. 1,5	1,8	85
		IX. 1,1	1,8	95
	0,1 g Diuretin w. o.	X. 6,1	4,0	
		XI. 3,2	nicht quantit. bestimmbar	98

(cf. Versuch IV und V.)

In Versuch III. trat mit der Salz-Eiweißinjektion eine erhebliche Diurese ein. In dieser Periode ist auch die Eiweißausscheidung hoch. Gleichzeitig mit der Diuretindiurese stieg sie mächtig an. Will man dies nicht auf den Einfluß der Diurese setzen, da die Eiweißausscheidung wie auch in Versuch IV. ohnehin etwas im

Digitized by Google

Versuch IV.

Kaninchen (1970 g) feucht gef. 2,0 g Urethan per os. Venenkanüle, einf. Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Eiweiß N in mg pro 5 Min. Per. ber.
Perioden von 5 Min. Dauer		0,5 1,0 0,8 1,2	
	20 ccm 5 % Eiweißlösung (in 0,6 % Kochsalzlösung) intravenös	I. { 1,5 1,1	Spur
		II. { 1,3 1,15	3,7
	0,1 Diuretin (5 %) intravenös	III. { 6,1 5,7	4,7
		IV. { 2,8 3,0 2,5 2,0	1,9
		V. { 2,3 2,2 2,5 1,5	1,2
	10 ccm 10 % $NaNO_3$	VI. { 18,0 17,15	2,6

Versuch V.

Kaninchen (1350 g), feucht gefüttert. 1,5 g Urethan. Arterien-, Venen- und einfache Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Eiweiß N in mg pro 5 Min. Per. ber.	Blutdruck (mittl.)
Perioden von 5 Min. Dauer	30 ccm 5 % Eiweißlösung in 0,6 % Kochsalzlösung intravenös	I. { 20,3 10,2	4,3	90
		II. { 1,3 0,8 0,5	1,3	100
	0,1 Diuretin 5 % intravenös	III. { 2,4 1,2	5,3	95
	10 ccm 10 % $NaNO_3$ intravenös	IV. { 25,5 22,5	6,4	
		V. { 6,0 3,7	1,7	
		VI. { 2,3 2,0 2,1 1,5	0,9	84

Digitized by Google

Steigen war, so ist der Einfluß der II. Diuretindiurese in Versuch III. evident und ebenso der Salzdiurese in Versuch IV. und V. Regelmäßig mit der durch Salz- und Diuretin gesteigerten Diurese steigt auch die Eiweißausscheidung. Das Eiweiß verhält sich demnach wie die durch den Glomerulus filtrierenden Stoffe (s. Loewi a. a. O.).

Es schien nun wünschbar, diesen Schluß zu kontrollieren durch die Anwendung eines Diureticums, das nicht wie die oben benutzten die Filtration des Wassers und der freigelösten Blutbestandteile steigert — nämlich durch Beschleunigung des Blutstroms in der Niere — sondern diese gar nicht ändert, dafür aber die Rückresorption von Wasser hindert. Ein solches ist das Phlorhizin (s. Loewi 8).

Versuch VI und VII.

In beiden Versuchen blieb, wie zu erwarten war, die Eiweißausscheidung trotz der z. T. erheblichen Steigerung der Diurese durch Phlorhizin ganz unbeeinflußt.

Der Ausfall dieser Versuche zeigt also in voller Übereinstimmung mit den oben ausgeführten, daß das Eiweiß nicht secerniert wird, wie Phosphate, Urate und Phlorhizinzucker, sonderm wie Kochsalz, Harnstoff und die übrigen im Blut freigelösten Substanzen filtriert, wodurch die Beobachtung der Anatomen auf ganz anderem Wege bestätigt wird. Weiter dürfen wir schließen, daß mindestens der größte Teil des in die Blutbahn gebrachten Hühnereiweißes in

Versuch VI.

Katze (2900 g). 3 g Urethan per os. Arterien-, Venen- und einfache Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Eiweiß N in mg	Blutdruck
Perioden		3,4		170
von		2,8		160
10 Min.	30 ccm 5% Eiweißlösung	3,8	2,2	
Dauer	in 0,6% Kochsalzlösung	4,0	5,6	
	intravenös	2,6	5,15	
		2,5	4,5	150
		2,4	4,1	130
		1,9	3,5	
	0,4 g Phlorhizin (in 4 ccm	4,6	3,05	105
	1% Sodalösung)	5,0	2,0	125
		4,6	2,6	120
		3,7		
	(Harn enthält Zucker)			

Digitized by Google

Versuch VII.

Hund (6450 g). 0,05 morph. subc. u. Aethernark. Venenkanüle, einfache Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Eiweiß N in mg
Perioden von 10 Min. Dauer		1,1	
		1,6	
	35 ccm 5 % Eiweißlösung (in 0,45 % Kochsalzlösung) intravenös	1,6	Spur
		5,1	7,5
		5,5	11,8
		6,3	13,4
		5,0	8,5
		5,1	6,6
		6,6	6,8
	0,2 Phlorhizin in 2 ccm 0,2 % Kochsalzlösung gel. intravenös	8,3	4,5
		6,6	3,0
		5,2	2,3
	15 ccm 5 % Coff. natr. benz. intravenös	14,7	2,8
		15,6	1,4

einer von der des Serumeiweißes wesentlich abweichenden Form im Blute kreist und daß dies die Ursache seiner Ausscheidung ist, woraus wiederum ersichtlich, daß der colloide Charakter eines Körpers allein nicht seine Ausscheidung hindert.

Da als sicher gilt, daß nach Injektion von Hühnereiweiß neben

Versuch VIII.

Katze (1780 g). 1,8 g Urethan per os. Arterien-, Venen- und Blasenkanüle.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Kochsalzabs. mg	%	Blutdruck (mittl.)
Perioden von 10 Min. Dauer		3,3	22,5	0,68	122
		3,8	27,8	0,73	
	30 ccm 0,85 % (isoton.) $NaNO_3$ lösung, intravenös	5,3	40,1	0,75	125
		8,2	55,9	0,68	
		9,5	60,3	0,63	106
	1 Periode fällt aus	—	—	—	
		4,1	18,0	0,44	85
	30 ccm 5 % Eiweißlösung (in isoton. $NaNO_3$ lösung)	3,9	16,7	0,43	
		4,9	18,4	0,37	
		3,9	13,0	0,33	
		3,2	10,6	0,23	
		2,2	3,4	0,15	
		2,3	5,2	0,22	80
		2,2	4,4	0,22	

Digitized by Google

der Ausscheidung dieses selbst häufig eine solche von Bluteiweiß einhergeht, andererseits unsere vorliegenden Versuche beweisen, daß das Hühnereiweiß durch den Glomerulus austritt, lag die Möglichkeit vor, daß gleichzeitig auch die Ausscheidung anderer durch den Glomerulus tretender Stoffe durch die Injektion von Hühnereiweiß eine Änderung erfährt. Dies prüfte ich für das Verhalten der Na Cl und N Ausscheidung.

(cf. Versuch VIII.)

Die isotonische Salzlösung allein injiziert ergab erhöhte Diurese mit der zu erwartenden Kochsalzsteigerung. Die alsdann injizierte Eiweiß-Natriumnitratlösung hatte keine vermehrte Diurese mehr zur Folge. Die Kochsalzausscheidung, welche bereits vor der Eiweißinjektion abgefallen war, sank allmählich immer mehr ab. Es ist nun sehr wohl möglich, daß dieses starke Sinken des Kochsalzes nicht Folge eines spezifischen Einflusses des Eiweißes auf die Filterbeschaffenheit, sondern der erheblichen, vorgängigen Ausschwemmung durch die Salzdiurese ist. Die folgenden Versuche wurden daher an „salzreichen" Tieren ausgeführt.

Versuch IX.

Kaninchen (1775 g). Bekam an den beiden vorhergehenden Tagen 1 bezw. 2×10 ccm 5% Kochsalzlösung per os. Feucht gefüttert. 1,8 g Urethan etc.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Kochsalzabs. mg	%	Ges.-N-abs mg	%	Blutdruck (mittl.)
Perioden von 10 Min. Dauer		2,3	38,4	1,26	12,78	0,42	110
		3,8	38,4		12,78		105
		3,1	37,1	1,18	13,4	0,43	
		2,7	32,4	1,2	9,3	0,34	
	30 ccm Eiweißlösung (5%) in 0,6% $NaNO_3$ lösung) intravenös	2,6	27,55	1,06	9,16	0,35	106
		3,8	40,2	1,06	—	—	
		4,1	46,8	1,14	11,1	0,27	
		7,0	79,4	1,13	14,0	0,20	100
		5,9	64,2	1,09	10,08	0,17	
		5,5	64,9	1,18	10,75	0,19	
	0,1 Phlorhizin (in 2 ccm 0,6% $NaNO_3$)	7,3	61,2	0,84	14,0	0,19	
		7,4	47,2	0,64	10,5	0,14	96

Digitized by Google

Versuch X.

Kaninchen (2040 g), feucht gefüttert etc. 2 g Urethan per os. etc.

Zeit	Bemerkungen	Harnmenge	Ges.-N-abs. mg	%	Blutdruck (mittl.)
Perioden von 10 Min. Dauer		3,5	17,8	0,51	98
		2.4	9,3	0,39	
		1,9	5,7	0,30	
		1,8	5,4	0,30	94
	30 ccm 5% Eiweißlösung (in 0,6% Kochsalzlösung) intravenös	2,2	9,7	0,44	105
		4,3	18,5	0,43	96
		3,8	14,5	0.38	
		2,8	10,1	0,36	88
		1,6	6,5	0,40	
		1,9	4,6	0,24	

Aus den Versuchen geht zweifellos hervor, daß die Eiweißausscheidung nicht den mindesten Einfluß auf die Kochsalz- und N Ausscheidung ausübt, daß diese vielmehr ebenso leicht den Diureseschwankungen folgt, wie ohne die gleichzeitige Eiweißausscheidung.

Ergebnis.

1. Das Eiweiß, das nach der Injektion von Hühnereiweiß im Harn erscheint, nimmt seinen Weg mit den im Blut freigelösten Substanzen durch den Glomerulus; es war nämlich seine Ausscheidungsgröße gesteigert durch die Diuretica (Coffeinpräp., Salze), die die Filtration steigern, unbeeinflußt gelassen durch das Diureticum (Phlorhizin), das die Filtration nicht ändert.

2. Unter dem Einfluß des Durchtritts von Eiweiß unter den obigen Bedingungen wird die Ausscheidung anderer filtrierender Stoffe, nämlich des Kochsalzes und des Harnstoffes nicht nachweisbar geändert.

Digitized by Google

Literaturverzeichnis.

1) Ascoli: Münch. Med. Woohenschr. 1902.
2) Inouye: Deutsches Archiv für klinische Medizin 75. S. 378. 1903.
3) Hamburger: Wiener klin. Wochenschr. 1902.
4) Ribbert: Bibliotheca medica. Abh. C. Heft 4. 1896.
5) Loewi: ds. Arch. Bd. 48. S. 410. 1902.
6) Spiro: ds. Arch. Bd. 41. S. 148. 1898.
7) Loewi: ds. Arch. Bd. 53. S. 46. 1905.
8) Derselbe: ds. Arch. Bd. 50. S. 326. 1903.

Digitized by Google

XXVI.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Marburg a. L.

Über den Einfluss von Fettsäuredarreichung auf die Grösse der Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes.

Ein Beitrag zur Frage nach der Herkunft des Glycerins im Tierkörper.

Von

Dr. Julius Schmid.

Munk (1) hat in Versuchen mit Verfütterung von Fettsäuren an Hunden nachgewiesen, daß weitaus die Hauptmenge der Säuren nach der Resorption als Neutralfett im Chylus nachweisbar ist, sie also in der Schleimhaut bereits eine Synthese mit Glycerin eingeht. Dieses muß mithin aus Körpermaterial stammen. Seine etwaigen Muttersubstanzen sind unbekannt; daß sie aber in beträchtlicher Menge verfügbar sein müssen, geht aus der Möglichkeit wochenlanger erfolgreicher Fettsäurefütterung hervor.

Nun wissen wir durch neuere von Lüthje (2) bestätigte Untersuchungen Cremers (3) daß Glyzerin eine Zuckerquelle für den Organismus ist. Cremer (4) hat auch bereits der Möglichkeit der Umkehrbarkeit dieses Prozesses gedacht und zwar insofern u. E. mit einer gewissen Berechtigung, als bekanntlich bei der alkoholischen Gärung unter den Reaktionsprodukten Glyzerin sich findet.

Die Prüfung dieser Frage schien nun Herrn Professor Loewi nach einem ähnlichen Gedanken, wie s. Z. die nach der Herkunft der Glucuron-

Digitized by Google

säure (5) experimentell angreifbar und zwar durch das Studium des Einflusses von Fettsäurefütterung auf die Größe der Phlorhizinglykosurie. Wird nämlich aus Zucker Glyzerin, so ist es denkbar, daß unter dem Einfluß von Fettsäurezufuhr die Zuckerausscheidung um eine dem zur Fettsynthese benutzten Glyzerin äquivalente Masse sinkt, und zwar könnten dabei aus einem Molekül Zucker günstigstenfalls zwei Moleküle Glyzerin werden.

Eine derartige Abnahme der Zuckerausscheidung infolge Fettsäurefütterung ist selbstverständlich nur zu erwarten unter der Voraussetzung, dass der Körper glycogenfrei ist, andernfalls könnte zur Glyzerinbildung verbrauchter Zucker sich aus dem Glycogen ersetzen, und die Zuckerausscheidung braucht sich dann natürlich nicht zu ändern.

Nun sind Hunde, denen man alle 8 Stunden große Phlorhizinmengen subkutan beibringt, nach kurzer Zeit, auch wenn man sie weiterfüttert, praktisch glykogenfrei, vorausgesetzt, daß man sie unter Phlorhizinwirkung beläßt. Das geht zur Evidenz aus den Analysen von Lusk (6) hervor, denen noch nicht publizierte Loewi's sich gleichsinnig anschließen. Die Ergebnisse der Analysen von Külz (7), Praussnitz (8) und v. Mering (9) sind für unsere Fragestellung bedeutungslos, da sie sich auf Tiere beziehen, die nur unvollständig weil per os mit Phlorhizin behandelt sind.

Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie die s. z. (5) (loc. cit.) angewandte.

Im Einzelnen ist folgendes zu bemerken:

Die Versuche wurden an Hündinnen ausgeführt, welche in zum Sammeln des Harnes geeigneten Käfigen untergebracht waren und bei denen die Blase täglich zur selben Zeit mittelst Katheters entleert wurde. Das Phlorhizin wurde in 1% Sodalösung warm gelöst und so subkutan in 8stündlichen Zwischenräumen injiziert. Das Futter wurde genau abgewogen und (zur selben Zeit) jeweils verfüttert. Die Fettsäuren wurden, (ebenso wie von Munk) folgendermaßen dargestellt: 100 Teile geschmolzenes Schweinefett wurde mit 120 Teilen 15% Natronlauge, so lange (für 1 kg Schmalz waren ca. 2 Tage notwendig) unter Wasserzusatz im kochenden Wasserbad erhitzt, bis sich die Masse in einen gleichmäßigen, in heißem Wasser leicht löslichen Seifenleim verwandelt hatte — dann mit verdünnter Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt, noch kurze Zeit erhitzt und in der Kälte stehen gelassen, wobei sich dann die Fettsäuren ausscheiden. Diese wurden dann auf einem Filter bis zum Verschwinden der sauren Reaktion mit kaltem Wasser ausgewaschen. In dieser Form wurde die Fettsäure mit dem gewiegten Fleisch innig vermischt dem

Digitized by Google

Hund verabreicht. Spontan wurde von diesem immer nur die erste Portion gefressen, die zweite mußte ihm künstlich beigebracht werden. Einer der verwandten Hunde erbrach regelmäßig einen Teil dieses Gemisches, während der Hund aus Versuch I und II dasselbe ohne Störung vertrug. Durchfälle traten bei keinem Hund auf.

Versuch I.

Schäferhündin (15,2 kg).

Datum 1904	Bemerkungen	Harnmenge ccm	Ges.-N*) g	Zucker*) (Pol.) g	N:D
11. V.	3 mal 100 g Fleisch + 150 g Schmalz 3 mal 1,0 g Phlorhizin	680	11,54	52,7	1:4,6
12. V.	1 mal 100 g Fl. + 150 g Schmalz 3 mal 1.5 g Phlorh.	700	14,05	39,7	1:2,8
13. V.	3 mal 200 g Fleisch 3 mal 1,5 g Phlorh.	810	20,20	65,6	1:3,2
14. V.	" "	750	20,58	63,6	1:3,1
15. V.	" "	790	19,76	54,9	1:2,8
16. V.	" "	810	20,49	56,9	1:2,8
17. V.	" " + 2 mal 100 g Fettsäure	720	17,24	46,5	1:2,7
18. V.	3 mal 200 g Fleisch "	1060	22,95	60,0	1:2,6
19. V.	" "	950	21,94	60,2	1:2,7

*) N nach Kjeldahl, Zucker durch Polarisation vor und nach Vergährung bestimmt.

Digitized by Google

II. Versuch.

Dieselbe Hündin.

Datum 1904	Bemerkungen		Harnmenge ccm	Ges. N g	Zucker (Pol.) g	N:D
20. V.	3 mal 200 g Fleisch	3 mal 2,0 Phlorh.	960	22,11	70,15	1:3,19
21. V.	=	=	920	21,70	73,28	1:3,37
22. V.	=	=	990	22,03	80,77	1:3,66
23. V.	=	=	960	22,97	76,69	1:3,33
24. V.	=	3 mal 2,5 Phlorh.	1160	25,36	73,40	1:2,89
25. V.	=	2 mal 2,5 1 mal 2,0	1010	25,59	79,32	1:3,09
26. V.	= + 70 + 70 + 60 g Fettsäure	3 mal 2,0	950	20,61	57,26	1:2,77
27. V.	3 mal 200 g Fleisch	=	950	24,05	73,18	1:3,04
28. V.	=	=	960	22,372	77,20	1:3,4

Digitized by Google

III. Versuch.

Junge Schäferhündin. (9700 g).

Datum 1904	Bemerkungen	Harnmenge ccm	Ges.-N g	Zucker (Pol.) g	N:D
21. VIII.	Hungertag				
22. VIII.	" 3 mal 1,5 Phlor. subc.				
23. VIII.	2 mal 100 Fleisch	950	14,285	42,98	1:3,0
24. VIII.	" "	920	13,77	35,79	1:2,6
25. VIII.	" "	850	14,028	37,35	1:2,66
26. VIII.	" 1 mal 1,5; 2 mal 2,0 Phl.	530	12,810	32,53	1:2,54
27. VIII.	" "	600	12,390	36,525	1:2,9
28. VIII.	200 g Fleisch + 120 g Fettsäure von der letzten Portion 30 g erbrochen = ca. 20 g Fleisch 10 g Fettsäure	550	9,660	24.135	1:2,5
29. VIII.	2 mal 100 g Fleisch. Von der letzten Portion 70 g erbrochen.	520	10,460	26,444	1:2,55

Das Verhältnis D:N ist in allen Versuchen niedriger als das von Lusk (10) als Norm angegebene. Nephritis muß als mögliche Ursache ausgeschlossen werden; denn es wurde im Harn nie Albumen gefunden.

Das Ergebnis ist in allen 3 Versuchen das gleiche: nach Fettsäureznfuhr fällt die Zuckerausscheidung mit ihr gleichzeitig aber

Digitized by Google

auch die des Stickstoffs, dies offenbar infolge der eiweißsparenden Wirkung der Fettsäure. Und zwar fiel der N im gleichen Verhältnis wie der Zucker, sodaß das Verhältnis D:N gleichbleibt.

Diese Versuche geben demnach keine Anhaltspunkte dafür, daß ein Teil des Zuckers zur Glycerinbildung herangezogen wurde.

Literaturverzeichnis.

1) Munk: Virch. Arch. Bd. 80. S. 10. 1880.
2) Lüthje: Deutsches Archiv f. klin. Medizin. Bd. 80. S. 98. 1904.
3) Cremer: Sitzungsber. d. Ges. f. Morphol. u. Phys. Heft II. 1902.
4) Cremer: Zeitschr. f. Biol. Bd. 37. S. 59. 1898.
5) Loewi: ds. Arch. Bd. 47. S. 56. 1901.
6) Lusk: American journ. of Physiology. Bd. 1. S. 395. 1898.
7) Külz u. Wright: Zeitschr. f. Biol. Bd. 27. 181. 1890.
8) Praussnitz: Zeitschr. f. Biol. Bd. 29. 168. 1892.
9) v. Mering: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 14. S. 405. 1890.
10) Lusk: loc. cit.

Digitized by Google

XXVII.

Zur Frage der Glykokollbildung im tierischen Organismus.

Von

Prof. Dr. Rudolf Cohn in Königsberg i. Pr.

Den Ausgangspunkt der nachfolgenden Untersuchungen bildete eine Beobachtung, die ich bei dem, vorläufig noch nicht abgeschlossenen Studium des Verhaltens der Toluidine im Tierkörper machte. Nach subkutaner Darreichung von reinem m-Toluidin bei Kaninchen fand ich nämlich neben dem Hauptumwandlungsprodukt, einer stark linksdrehenden gepaarten Glykuronsäure, deren Reindarstellung noch nicht gelungen ist, geringe Mengen einer zweiten, kristallinischen Substanz, die sich als m-Acetylamidobenzoësäure erwies. Es steht diese Beobachtung im Gegensatz zu einer Mitteilung von Hildebrandt[1]), der untersuchen wollte, ob die Toluidine durch Oxydation von CH_3 zu COOH im Organismus in die entsprechenden Amidobenzoësäuren übergehen. Es gelang ihm, ebenso wenig wie früher schon Graebe und Schultzen (Dubois Arch. 1867, 169), die nach Toluidineingabe die Bildung von Amidobenzoësäure und Amidohippursäure nicht mit Sicherheit nachweisen konnten, bei keinem der drei Toluidine aus dem Ätherrückstande die entsprechende Amidobenzoësäure zu isolieren. Positive Angaben über den Befund anderer Substanzen werden von ihm nicht gemacht, die von mir gefundenen beiden Körper, von denen die Glykuronsäure in größeren Mengen ausgeschieden wird und sich schon durch die starke Reduktion und Linksdrehung des frischen Harnes bemerkbar macht, scheinen ihm entgangen zu sein.

Der Befund einer acetylierten Verbindung schließt sich der jetzt schon größeren Zahl acetylierter Verbindungen an, die darauf hinweisen, daß das Radikal der Essigsäure im intermediären Stoffwechsel sehr verbreitet ist, resp. sehr leicht in Reaktion tritt und

1) Beiträge zur chem. Physiol. u. Pathol. III. 372.

Digitized by Google

vielleicht von weittragenderer Bedeutung ist, als man zur Zeit annimmt. Ich habe auch schon in einer früheren Arbeit [1]) darauf hingewiesen, daß die Bildung des Glykokolls danach vielleicht in einem neuen Lichte erscheinen dürfte. Während man jetzt fast allgemein annimmt, daß dasselbe einer direkten Abspaltung aus Leim resp. Eiweiß seine Entstehung verdankt, dürfte nach dem vielfachen Auftreten acetylierter Verbindungen wohl der Gedanke nicht von der Hand zu weisen sein, daß das Glykokoll sich z. T. wenigstens einfach durch Synthese des überall reichlich vorhandenen Ammoniaks mit der ebenfalls leicht auftretenden Essigsäure unter Wasseraustritt bildet.

Es war mir damals nicht möglich gewesen, der Frage experimentell näherzutreten, da ich keinen hierzu geeigneten Weg erblickte. Neuerdings schien sich mir aber doch die Möglichkeit dazu in folgender Überlegung zu bieten, die an einen Befund von H. Wiener anknüpft:

Wiener[2]) hatte nachgewiesen, daß nach Darreichung von Benzoësäure als Na—Salz bei Kaninchen die in der synthetisch gebildeten Hippursäure ausgeschiedene Glykokollmenge eine bestimmte Grenze nicht überschreitet, wenn man auch mit der dargereichten Benzoësäure weit über diese Grenze herübergeht bis zu toxischen Dosen, u. zw. ist die zu erzielende Glykokollmenge von ca. 0,8 g pro Kilo Kaninchen dargereichter Benzoësäure ab eine konstante, nicht mehr zu steigernde. Wenn ich mich auch in früheren Versuchen [3]) gegen die Deutung, die Wiener seinem Befunde gibt und gegen die Schlüsse, die er daraus zieht, ausgesprochen habe, so ist doch die Thatsache selbst nicht zu bestreiten, und sie konnte mir als Grundlage für die vorliegenden Versuche dienen. Sollte nämlich der Gedanke, daß im Organismus aus Essigsäure und Ammoniak Glykokoll synthetisch entstehen könne, seine Berechtigung haben, so könnte es vielleicht gelingen, durch Einführung von essigsaurem Ammoniak neben höheren Benzoësäuregaben, als der für die Glykokollausfuhr nachgewiesenen Maximalgröße entspricht, eine Vermehrung der an Benzoësäure zu paarenden Glykokollmenge zu erzielen, und bei positivem Ausfall des

1) Über das Auftreten acetylierter Verbindungen nach Darreichung von Aldehyden. 1892. Zeitschr. f. physiol. Chem. XVII. 310.

2) Über das Glykokoll als intermediäres Stoffwechselprodukt. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. XL. 313.

3) Jaffe-Festschrift, 1901, S. 321. Prager med. Wochenschr. XXVII, 1902, Nr. 23—24; Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. XLVIII. 177.

Digitized by Google

Versuchs könnte hierin ein Beweis dafür erblickt werden, daß im Tierkörper eine synthetische Bildung von Glykokoll möglich ist, natürlich neben der wohl nicht zu bezweifelnden direkten Abspaltung von vorgebildetem Glykokoll aus zerfallenden Eiweißstoffen.

Wiener selbst, der von einem anderen Gedankengange aus die Frage aufwirft: „ist es möglich, durch quantitative Hippursäurebestimmungen nach Darreichung von Benzoësäure neben gewissen Stickstoff enthaltenden Substanzen solche kennen zu lernen, die bei ihrem Abbau im tierischen Körper durch ein intermediäres Glykokollstadium hindurchgehen, die also gewissermaßen Vorstufen des Glykokolls sein können?“ und diese Frage für Leucin und Harnsäure bejahen zu können glaubte, — wie ich für das Leucin nachgewiesen, mit Unrecht, — hat neben einer Reihe anderer Substanzen, die ein negatives Resultat lieferten, auch schon essigsaures Ammoniak in den Bereich seiner Untersuchungen gezogen, ebenfalls mit negativem Erfolge, er macht aber über diesen Versuch selbst keine näheren Angaben.

Der Gang der Versuche, die ich zur Entscheidung der aufgeworfenen Frage der synthetischen Glykokollbildung zunächst anstellte, war folgender:

Kaninchen erhielten größere Mengen Benzoësäure, als der maximal zu erzielenden Glykokollausfuhr entsprachen, als Na—Salz innerlich und gleich darauf essigsaures Ammoniak subkutan. In dem gesammelten Urin der nächsten 4 Tage wurde dann die Hippursäure- und Benzoësäuremenge bestimmt und berechnet, ob eine Erhöhung der ausgeschiedenen, gebundenen Benzoësäure gegenüber der ohne essigs. Ammoniak im Maximum zu erzielenden stattgefunden hatte.

Die von mir benutzte Bestimmung der Hippursäure und Benzoësäure, die sich in zahlreichen Versuchen, sowohl was Sicherheit, als auch Schnelligkeit des Arbeitens anlangt, ausgezeichnet bewährt hat, ist von mir schon an anderer Stelle (Jaffe — Festschrift S. 327) veröffentlicht worden. Da der Ort, an dem die Methode publiziert ist, aber weniger zugänglich ist, möchte ich sie unter Benutzung meiner seitherigen Erfahrungen hier nochmals mitteilen:

Der spontan entleerte, resp. abgedrückte Kaninchenurin wurde täglich sofort nach seiner Gewinnung in einer offenen Schale zur Trockne verdampft und dreimal mit größeren Mengen kochenden Alkohols auf dem Wasserbade extrahiert, was zur vollkommenen Extraktion durchaus genügt. Die vereinigten alkoholischen Extrakte des betr. Versuches wurden nach dem Klären abgegossen,

Digitized by Google

eventl. der letzte Rest filtriert und der Alkohol auf dem Wasserbade vollständig verjagt. Der Rückstand wurde nun auf dem Wasserbade in so wenig Wasser, als nur möglich — für den viertägigen Kaninchenharn genügen einige ccm — gelöst, in einen Schütteltrichter gegossen, mit möglichst wenig Wasser nachgespült, abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure stark angesäuert, hierauf mit großen Portionen Äther viermal ausgeschüttelt. In den Äther geht die gesamte freie Benzoësäure und ein Teil der Hippursäure über, während meistens ein Teil der ausgeschiedenen Hippursäure in dem Äther über der salzsauren wässerigen Schicht, resp. in dieser suspendiert bleibt und z. T. mit dem Äther abgegossen wird. Hierauf wird der Äther nach dem Absetzen der mitgerissenen Hippursäure abfiltriert, der letzte Rest noch mit frischem Äther mehrmals nachgespült und vollständig abdestilliert, der trockene Rückstand mindestens viermal mit großen Mengen Petroläther (Sdpkt. 30—60° C) am Rückflußkühler ausgekocht. Der Petroläther enthält nur die sämtliche freie Benzoësäure, die durch Abdestillieren im Kölbchen und Verdunsten des letzten Petroläthers bis zur Trockne in einem gewogenen hohen Bechergläschen, das mit einem größeren Abschnitte frei in die Luft ragen muß, auf dem Wasserbade gewonnen wird und sofort resp. nach dem Trocknen im Exsickator gewogen werden kann. Hierauf werden sämtliche Hippursäure enthaltenden Portionen in einem Rundkolben vereinigt, indem man die, in dem mit Petroläther ausgekochten Kolben enthaltenen Anteile in wenig kochender konzentrierter Salzsäure löst, resp. damit aus dem Kolben ausspült, der Ätherrest aus der salzsauren Lösung durch Erwärmen verjagt, mit der mindestens 3fachen Menge konzentrierter Salzsäure versetzt und 5 Stunden am Rückflußkühler auf dem Sandbade gekocht, was zur Spaltung der gesamten Hippursäure genügt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung, in der sich gewöhnlich ein Teil der Benzoësäure schon ausgeschieden hat, viermal mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther enthält die gesamte, gebundene Benzoësäure, die durch Abdestillieren, Verdunsten des letzten Restes in einem gewogenen Bechergläschen und Trocknen im Exsickator gewonnen wird. Die leicht ausführbare Methode gibt, wie ich mich durch einen Kontrollversuch überzeugte, in dem ich den 24 stündigen Kaninchenurin 2 g Hippursäure und 1 g Benzoësäure als Na—Salze zusetzte, gut stimmende Werte und kann, natürlich abgesehen von der Darstellung des alkohol. Harnextraktes und dem Trocknen im Exsickator, das aber an den schon vorher bestimmten Wägungswerten kaum noch etwas ändert, bequem an einem Tage,

Digitized by Google

eventl. schon in 7—8 Stunden, ausgeführt werden und dürfte in allen Fällen brauchbar sein, in denen es nicht auf die Darstellung der Hippursäure als solcher, sondern nur die Bestimmung ihrer Menge allein oder neben freier Benzoësäure ankommt, was wohl für die weit überwiegende Mehrzahl zutreffen dürfte.

Versuch I.

Kaninchen von 1770 g Gewicht erhält abends 6¼ Uhr pro Kilo 1,8 g, im ganzen 3,2 g Benzoësäure als Na—Salz in ca. 80 ccm Wasser innerlich und gleich darauf 2 g essigsaures Ammoniak (kristallisiertes, stark wasserhaltiges) in 10 ccm Wasser subkutan. Es ließ sofort etwa 50 ccm Urin, die eigentlich vom Gewicht abzuziehen wären, sodaß es pro Kilo über 1,86 g Benzoësäure bekam. Die sicher tötliche Dosis ist nach Wiener 1,7 g pro Kilo, die höchste, noch nicht letale, 1,5 g. Bei dem Tier trat keine Vergiftung auf. Die Urine der nächsten 4 Tage wurden auf Hippursäure und Benzoësäure verarbeitet. Das Tier fraß vom Tage nach der Einspritzung ab, wenn auch zunächst nicht viel, nahm an Gewicht ab, wog am dritten Tage nur noch 1500 g. Der Urin enthielt nur Spuren Eiweiß.

Der Versuch ergab nur 0,57 g freie und 2,7 g gebundene Benzoësäure, d. i. **1,57** pro Kilo, während nach den Wienerschen Bestimmungen das Kaninchen im max. 0,83 pro Kilo gebundene Benzoësäure liefert. Es hatte also eine enorme Erhöhung derselben, resp. der Glykokollbildung stattgefunden, gleichzeitig hatte das Tier eine sonst sicher tötliche Dosis vertragen.

Versuch II.

Kaninchen von 1580 g Gewicht erhält 1,9 g pro Kilo Benzoësäure als Na—Salz, im ganzen 3 g und gleich darauf 2 g essigsaures Ammoniak innerlich. Das Kaninchen war am nächsten Tage sehr schwach, hatte Durchfall, der sich im Laufe von 24 Stunden noch steigerte, fraß nichts. Am dritten Tage war es noch schwächer, hatte starken Durchfall. Der Urin enthält viel Hämoglobin, zahlreiche Epithelzylinder, Epithelien, keine roten Blutkörperchen. Der Urin wurde bis zum vierten Abend, d. h. von fast 3½ Tagen, gesammelt, die Bestimmung ergab 1,0 freie und 2,0 gebundene Benzoësäure, d. i. **1,32 g** pro Kilo. In den nächsten Tagen schien sich das Tier zu erholen, es ging aber dann doch nach einigen Wochen langsam zu Grunde. Also auch in diesem Versuche bedeutende Vermehrung der gebundenen Benzoësäure resp. des Glykokolls und eine sonst absolut tötliche Dosis wurde, wenn auch starke Intoxikation eintrat, die schließlich zum Tode führte, zunächst überstanden.

Ich hatte in diesem Versuche das essigsaure Ammoniak innerlich gegeben, weil ich glaubte, so vielleicht die Differenz, die der vorige Versuch mit den Angaben Wieners zeigte, erklären zu

Digitized by Google

können. Wiener sagt nicht, ob er das essigsaure Ammoniak, das bei ihm keinen Einfluß auf die Glykokollbildung ausübte, subkutan oder innerlich gegeben hat, wenngleich ersteres von vornherein wohl nach der Anlage seiner Versuche anzunehmen ist. Bei innerlicher Darreichung hätte es nun eventuell schon in der Leber in Harnstoff umgewandelt sein können, bevor es im allgemeinen Stoffwechsel zur Wirksamkeit gegenüber der Benzoësäure gekommen wäre. Diese Annahme kann aber auch nicht richtig sein, denn in meinem Versuche zeigte sich kein wesentlicher Unterschied gegenüber dem Resultate nach subkutaner Darreichung.

Versuch III.

Kaninchen von 2900 g Gewicht erhält abends 6¼ Uhr pro Kilo 1,9 g im Ganzen 5,5 g Benzoësäure als Na—Salz innerlich und gleich darauf 3 g essigsaures Ammoniak in 15 Wasser, auf 3 Stellen verteilt, subkutan. Nach ¾ Stunden bekommt es einige Krampfanfälle, liegt dann komatös da, die Reflexe erlöschen, Atmung sehr dyspnoisch, verlangsamt; nachträgliche Einspritzung von noch 1 g essigsaurem Ammoniak hat keinen Effekt mehr, gegen 8 Uhr starb das Tier.

Die bisherigen Versuche zeigen jedenfalls, daß zwar eine entgiftende Wirkung des essigsauren Ammoniaks vorhanden ist, daß sie aber mit derjenigen des Glykokolls, welches in einem Versuche von Wiener 2,4 g Benzoësäure pro Kilo vollständig entgiftet hat, an Stärke nicht zu vergleichen ist, vielleicht weil, wenn in der Tat eine Synthese von Essigsäure und Ammoniak zu Glykokoll stattfindet, dieselbe längere Zeit braucht, sodaß zu große Dosen Benzoësäure nicht rasch genug entgiftet werden können.

Versuch IV.

Bei diesem Versuche wollte ich bei einem und demselben Tiere nach nicht absolut tötlichen, aber bis an die Grenze des Toxischen herangehenden Dosen von Benzoësäure erst die glykokollvermehrende Wirkung des essigsauren Ammoniaks feststellen, dann sehen, wieviel Glykokoll es abgibt, wenn außer Benzoësäure nichts verabreicht wird, und schließlich untersuchen, welchen Unterschied es macht, wenn man statt des essigsauren Ammoniaks essigsaures Natrium gibt, d. h. feststellen, ob der Organismus nur der Zuführung der Essigsäure und nicht auch des Ammoniaks bedarf, sondern dieses aus seinem Bestande abgeben kann, um es an die gereichte Essigsäure zur Glykokollbildung anzulagern.

Kaninchen von 2640 g Gewicht erhält abends pro Kilo 1,6 g Benzoësäure als Na—Salz, im ganzen 4,2 g in 60 Wasser innerlich und gleich darauf 2 g essigsaures Ammoniak in 10 Wasser auf 2 Stellen verteilt subkutan. Der Urin der nächsten 4 Tage wird verarbeitet.

Digitized by Google

Das Gewicht des Tieres, welches sehr wenig fraß und dessen Fäces etwas weich wurden, nahm nach 2 Tagen bis 2460 g ab, stieg dann nach weiteren 2 Tagen wieder bis 2560 g. Die Bestimmung ergab 1,25 g freie und 3,0 g gebundene Benzoësäure, d, i. 1,14 g pro Kilo.

Dasselbe Kaninchen, dessen Gewicht einen Tag später 2580 g betrug, erhielt abends pro Kilo 1,5 g, im ganzen 3,9 g Benzoësäure als Na—Salz innerlich in 60 Wasser. Es verhielt sich danach bis auf die Gewichtsabnahme, die in 3 Tagen 150 g betrug, normal. Die Bestimmung ergab 1,75 g freie und 2,3 g gebundene Benzoësäure, d. i. 0,89 pro Kilo, also ungefähr die Wiener'sche Zahl.

2 Tage darauf erhielt dasselbe Kaninchen bei einem Gewicht von 2520 g (allerdings schien das vorherige Abdrücken des Urins nicht ganz vollständig gelungen zu sein) pro Kilo 1,6 g, im ganzen 4 g Benzoësäure als Na—Salz in 60 Wasser innerlich und gleich darauf 2,5 g essigsaures Ammoniak in 12,5 ccm Wasser subkutan. Bei der Einspritzung ging eine kleine Menge verloren. Nach 1 Stunde fand ich das Tier gelähmt, sehr starke Dyspnoe, Cornealreflex erloschen. Im Laufe einer weiteren Stunde ging die Dyspnoe allmählich zurück, die Reflexe kehrten wieder, am nächsten Tage hatte sich das Tier erholt, hatte nur Durchfall und machte einen geschwächten Eindruck. Das Gewicht nahm in den nächsten 4 Tagen bis auf 2440 g ab. Die Bestimmung ergab 1,45 g freie und 2,9 g gebundene Benzoësäure, d. i. 1,15 pro Kilo, also die gleiche Zahl wie das erste mal.

Dasselbe Tier erhielt 8 Tage später bei einem Gewicht von 2420 g, Abends 6 Uhr, 1,5 g pro Kilo, im ganzen 3,6 g Benzoësäure als Na—Salz in 60 Wasser innerlich und 2 g essigsaures Natrium in 10 Wasser subkutan. Die Bestimmung ergab 1,3 g freie und 2,3 g gebundene Benzoësäure, d. i. 0,95 g pro Kilo.

Bei Zusatz von Salzsäure zu dem in Wasser gelösten Rückstand der alkoholischen Harnextrakte hatte sehr starkes Aufschäumen durch CO_2—Entwicklung stattgefunden, was bei den Versuchen mit essigs. Ammoniak nicht der Fall war.

Versuch V.

Kaninchen von 2790 g Gewicht erhält 1,5 g pro Kilo, im ganzen 4,2 g Benzoësäure als Na—Salz innerlich in 70 Wasser und gleich darauf 2,5 g essigsaures Natrium in 12,5 ccm Wasser subkutan auf 2 Stellen verteilt. Am nächsten Tage fraß es noch nichts, hatte Durchfall, wog abends 2520 g. Den Tag darauf hatte es etwas gefressen, Durchfall bestand weiter. 2 Tage später Gew. 2550 g. Durchfall hatte aufgehört. Die Bestimmung ergab 1,68 freie und 2,6 gebundene Benzoësäure, d. i. 0,93 pro Kilo.

Nach weiteren 3 Tagen erhält dasselbe Tier bei einem Gewicht von 2350 g abends 6 Uhr 1,9 g pro Kilo, im ganzen 4,5 g Benzoësäure in 60 Wasser innerlich und gleich darauf 4 g essigs. Ammoniak in 40 Wasser subkutan auf 3 Stellen verteilt. Nach $^1/_4$ Stunde war es gelähmt, bekam Krämpfe, nach $^1/_2$ Stunde trat der Tod ein.

Digitized by Google

Überblicken wir diese zunächst mitgeteilten Versuche, so zeigt sich vor allem, daß nach gleichzeitiger Darreichung von Benzoësäure und essigsaurem Ammoniak letzteres in der Tat imstande ist, eine z. T. sehr beträchtliche Hippursäurevermehrung zu erzeugen, d. h. die Glykokollbildung zu steigern. Am meisten trat dies in die Erscheinung bei sehr hohen Benzoësäuredosen, deren Giftwirkung zugleich, wenn auch nicht immer und in nicht gerade bedeutendem Maaße, abgeschwächt werden konnte, während nach geringeren Benzoësäuredosen die glykokollvermehrende Wirkung des essigsauren Ammoniaks, wenn auch deutlich, so doch nicht ganz so umfangreich war. Im Gegensatz dazu war die Wirkung des essigs. Natriums nur eine minimale, die Glykokollvermehrung nur eine höchst unbedeutende.

Man würde daher zunächst den Schluß haben ziehen können, daß in der Tat das essigs. Ammoniak direkt in Glykokoll umgewandelt wird und daß die von mir anfangs gemachte Annahme berechtigt sei, ein Teil wenigstens des nach Benzoësäuredarreichung gebildeten Glykokolls verdanke einer Synthese aus Essigsäure und Ammoniak seine Entstehung.

Gegen diesen Schluß ließe sich aber sofort der gewichtige Einwand machen, das essigsaure Ammoniak werde garnicht direkt in Glykokoll umgewandelt, sondern wirke indirekt und zwar durch Steigerung des Eiweißzerfalls. Dieser Gedanke liegt deshalb sehr nahe, weil schon die Benzoësäure selbst einen gesteigerten Eiweißzerfall verursacht. Jedenfalls war es erforderlich, diese Verhältnisse experimentell zu prüfen, wozu mir drei Wege als gangbar erschienen, zwei indirekte und ein direkter.

Indirekt konnte man in der Weise vorgehen, daß man einmal neben Benzoësäure nicht essigsaures Ammoniak, sondern eine andere Substanz verabreichte, welche sicher den Eiweißzerfall steigert, bei der aber eine direkte Synthese zu Glykokoll von vornherein ausgeschlossen war, und dann untersuchte, ob auch danach schon eine vermehrte Ausscheidung gebundener Benzoësäure auftrat. Ich wählte hierzu das Phlorhidzin. Ferner aber konnte man statt des essigsauren Ammoniaks ein homologes, z. B. das propionsaure Ammoniak geben und untersuchen, ob danach einfache Hippursäure oder eine homologe zur Ausscheidung gelangte, die dann einer Synthese des propionsauren Ammoniaks zu Alanin und Paarung desselben mit Benzoësäure ihre Entstehung verdankte. Der direkte Weg aber wäre der, nach alleiniger Darreichung von essigsaurem

Digitized by Google

Ammoniak zu untersuchen, ob bei Kaninchen ein gesteigerter Eiweißzerfall stattfinde.

Im folgenden will ich nun über Versuche berichten, die nach den eben genannten drei Richtungen die aufgeworfene Frage entscheiden sollten.

Versuch VI.

Kaninchen von 2060 g Gewicht erhält mittags 12 Uhr 1 g Phlorhidzin subkutan. Der bis 6 Uhr spontan entleerte Urin, 80 ccm, dreht 1,2 Proz, der dann abgedrückte, 45 ccm, 3,5 Proz. rechts. Beide reduzieren sehr stark. Um 6 Uhr wieder 1 g Phlorhidzin subkutan. Darauf 1,4 g pro Kilo, im Ganzen 2,9 g Benzoësäure als Na-Salz in 50 Wasser innerlich. Am nächsten Tage war das Kaninchen munter, Urin 300 ccm, sehr stark reduzierend, 0,6 proz. rechts drehend. Das Tier fraß die ersten 24 Stunden nichts. Die Bestimmung ergab 0,45 g freie und 2,65 gebundene Benzoësäure, d. i. 1,3 g pro Kilo. Es hatte also eine sehr bedeutende Erhöhung der Glykokollbildung bei dem durch Phlorhidzin gesteigerten Eiweißzerfall stattgefunden.

Versuch VII.

Etwa 8 Tage später erhielt dasselbe Kaninchen, 1860 g schwer, 1,5 g pro Kilo, im Ganzen 2,8 g Benzoësäure als Na-Salz in 40 Wasser innerlich und sofort darauf 1,6 g Propionsäure, mit Ammoniak genau neutralisiert, in 20 Wasser subkutan auf drei Stellen verteilt. Nach etwa $^1/_2$ Stunde traten klonische Krämpfe auf und das Tier ging zugrunde.

Ein zweites Kaninchen von 2370 g erhielt abends 6 Uhr 1,4 g pro Kilo, im Ganzen 3,3 g Benzoësäure als Na—Salz in 60 Wasser innerlich und gleich darauf 1,6 g Propionsäure als Ammoniaksalz in 20 Wasser subkutan auf drei Stellen verteilt. 2 Stunden nach der Einspritzung waren noch keine Veränderungen bemerkt worden, in der Nacht starb das Tier.

Ich gab nun einem Kaninchen von 1680 g Abends 6 Uhr 1,18 g Propionsäure als NH_3-Salz in 15 Wasser subkutan auf drei Stellen verteilt. Abends zeigte es noch keine krankhaften Erscheinungen, am nächsten Morgen wurde es tot vorgefunden.

Wegen der Giftigkeit des propionsauren Ammoniaks mußte ich diese Versuche als aussichtslos aufgeben.

Ich ging nun dazu über, den Einfluß der Darreichung von essigsaurem Ammoniak auf den Eiweißzerfall bei Kaninchen direkt zu bestimmen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß die Tiere mit in Einzelflaschen für den ganzen Versuch sterilisierter Vollmilch ernährt wurden, von der ihnen täglich einmal das gleiche Quantum mittels Schlundsonde eingegossen wurde. Die Urine wurden durch Abdrücken gewonnen, soweit sie nicht spontan entleert wurden, am Ende jeder Periode, die immer drei Tage dauerte, genau zur gleichen Tageszeit durch Abdrücken vollständig

Digitized by Google

entleert, was sich bei den Tieren sehr gut ausführen ließ, die Urine von je 3 Tagen über Chloroform gesammelt, im Eisschrank aufbewahrt, und von 10 ccm der Mischung, in Doppelbestimmungen, nach Kjeldahl der N-Gehalt festgestellt.

Versuch VII.

Kaninchen von 1860 g Gewicht erhält, nachdem es schon 2 Tage vorher mit Milch ernährt worden war, vm. 11 Uhr 140 ccm Vollmilch, ebenso an den nächsten beiden Tagen. Am vierten außerdem 1,5 g essigsaures Ammoniak, der Urin der nächsten 3 Tage wurde vereinigt; dann Nachperiode von 3 Tagen, wo es wieder nur Milch erhielt. Das Gewicht des Tieres nahm ständig ab, am Schluß des neunten Tages betrug es 1520 g.

Die N-Ausscheidung betrug für die 3 Tage der
Vorperiode 2,6334 g.
Hauptperiode 3,1 wovon 0,16 N des eingeführten Amm. acet. (nach Kjeldahl bestimmt) abzuziehen sind, also 2,94 g
Nachperiode 3,1 g.

Es hatte also in der Periode der Darreichung des essigsauren Ammoniaks eine Steigerung der Eiweißzersetzung stattgefunden, die sich bis in die Nachperiode in noch etwas erhöhtem Maße hineinerstreckte.

Versuch VIII.

Kaninchen von 2290 g Gewicht, das einen Tag hungerte, den nächsten 200 ccm Milch bekam; am dritten Tage begann der Versuch mit täglich 200 Milch, drei Tage darauf erhielt es 1,5 g des wasserhaltigen essigsauren Ammoniaks. Das Gewicht hatte an den beiden Tagen vor Beginn des Versuchs bis 2150 g abgenommen, blieb dann mit geringen Schwankungen während des Versuchs konstant auf ca. 2115 g und nahm in den letzten beiden Tagen auf 2100 g und 2070 g ab.

Die N-Ausscheidung betrug in den 3 Tagen der
Vorperiode 4,0257 g.
Hauptperiode 5,5262 — 0,16 = 5,37 g.
Nachperiode 5,25 g.

Dieser Versuch ergab also eine noch stärker vermehrte Eiweißzersetzung in der Periode des essigsauren Ammoniaks, die sich ebenfalls in gleicher Weise über die Nachperiode erstreckte. Dieser Umstand ließ doch das Bedenken aufkommen, ob für die sich so lange hinerstreckende erhöhte Eiweißzersetzung nur oder überhaupt die einmalige Dosis von essigsaurem Ammoniak verantwortlich sei, oder ob nicht vielmehr auch oder allein die Milchnahrung dabei von Einfluß sein könnte (s. hier auch den Versuch X auf S. 446). Ich stellte daher noch einen dritten Versuch an, bei dem gleich-

Digitized by Google

zeitig ein ebenso schweres Kontrollkaninchen in derselben Weise ernährt und unter genau den gleichen Bedingungen gehalten wurde, ohne essigs. Ammoniak zu erhalten.

Versuch IX.

2 Kaninchen von 2180 und 2175 g Gewicht erhalten je 150 ccm sterilisierte Milch, nachdem sie einen Tag gehungert hatten, am vierten Tage der Fütterung erhielt das eine Tier 2 g Ammon. acet. in 20 Wasser auf 4 Stellen verteilt, war darauf etwas matt, hatte sich aber bis zum Nachmittag erholt. Das Gewicht beider Tiere nahm im Laufe des Versuchs allmälig ab, das des Versuchstieres etwas mehr, als das des Kontrolltieres, ersteres wog zum Schlusse 1790, das zweite 1880 g. Die N-Bestimmungen ergaben folgende Werte:

	Versuchstier	Kontrolltier
Vorperiode . .	3,249	2,814
Hauptperiode . .	3,808 (nach Abzug des in dem Ammon. acet. enthaltenen N)	3,252
Nachperiode . .	3,567	3,292

Die Erhöhung in der Hauptperiode betrug bei dem Versuchstier 17,2 Proz., bei dem Kontrolltier 15,5 Proz., also bei ersterem nur wenig mehr, dafür schied das Kontrolltier in der Nachperiode noch etwas mehr N aus, während beim Versuchstier die N-Ausscheidung etwas zurückging. In der verabreichten Milch erhielten sie in je 3 Tagen 2,13 g N, sie schieden also mehr N aus, als eingeführt wurde.

Bei der Schwierigkeit, Kaninchen längere Zeit im N-Gleichgewicht zu erhalten, hatte ich von vornherein davon abgesehen und mich darauf beschränkt, die beiden Tiere unter absolut gleichen Bedingungen zu halten. Ich bin mir natürlich dessen bewußt, daß die Versuche einen absolut sicheren Schluß nicht zulassen, ich kann mich daher auch nur mit Reserve dahin äußern, daß das Ammon. acet. höchstens einen sehr geringen Mehrzerfall von Eiweiß erzeugt, der wahrscheinlich nicht genügen würde, eine direkte Glykokollbildung dabei zu erklären, sodaß nach dem Resultat meiner ersten Versuche die Möglichkeit einer Synthese von Glykokoll aus Essigsäure und Ammoniak vorhanden wäre, wenngleich sie noch nicht ganz sicher zu beweisen ist.

Daß die Milchnahrung allein nicht zu einer Erhöhung der Glykokollbildung nach Benzoësäuredarreichung führt, konnte ich durch folgenden Versuch zeigen:

Digitized by Google

Versuch X.

Kaninchen von 1550 g Gewicht erhält 2 Tage Milch ad libitum zu trinken, vom dritten Tage ab 100 ccm täglich. Es hat darauf etwas Durchfall. Am Abend des dritten Tages bekommt es pro Kilo 1,5 g, im ganzen 2,3 g Benzoësäure als Na-Salz in 23 Wasser mit 50 Milch mittelst Sonde in den Magen. Der Durchfall wurde darauf stärker, es nahm in den nächsten 2 Tagen bei Milchnahrung bis 1290 g ab, bekommt dann wieder Hafer. Der Urin wurde von $3^1/_2$ Tagen gesammelt, die Bestimmung ergab 1,05 freie und 1,22 gebundene Benzoësäure, d. i. 0,8 g pro Kilo, also der normale Betrag. Das Kaninchen erholte sich übrigens nicht und ging nach 8 Tagen ein.

Andererseits spricht der Phlorhidzinversuch dafür, daß ein erhöhter Eiweißzerfall zur Vermehrung der nach Benzoësäuredarreichung zur Hippursäurebildung gelieferten Glykokollmenge führen kann, und da auch die Benzoësäure selbst den Eiweißzerfall steigert, muß man wohl annehmen, daß sie selbst sich die zu ihrer Bindung erforderliche Glykokollmenge, wenigstens zum Teil, erst schafft, daß also ein normaler physiologischer Glykokollvorrat in dem Sinne von Wiener garnicht existiert.

Ich möchte schließlich aber auch noch zur Erwägung geben, ob die von Wiener in seiner Arbeit mitgeteilten Versuche, die ihn zur Anschauung führen, das Leucin [1]) und die Harnrsäure würden zu Glykokoll abgebaut, nicht ungezwungener dahin gedeutet werden könnten, daß diese beiden Substanzen ebenfalls den Eiweißstoffwechsel steigern und dadurch indirekt zu einer vermehrten Glykokollbildung führen, wenigstens müßte das Gegenteil erst bewiesen werden.

Im übrigen will ich nur nochmals betonen, daß sich ein eindeutiger, klarer Beweis dafür, daß das Glykokoll wenigstens zum Teil einer Synthese aus Essigsäure und Ammoniak seine Entstehung verdanke, nicht hat führen lassen, daß aber mit großer Wahrscheinlichkeit die Verhältnisse so liegen dürften, daß beide Arten der Entstehung — direkt aus zerfallendem Eiweiß, synthetisch aus Essigsäure und Ammoniak — nebeneinander vorkommen.

1) Von mir nicht bestätigt.

Digitized by Google

XXVIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

187. Über den Einfluss der Jodeiweissverbindungen auf die Pulsfrequenz.

Von

Dr. med. **W. Nikolajew.**

Seitdem Baumann das Vorhandensein von Jod in der Schilddrüse in Form einer festen organischen Verbindung nachgewiesen hat, haben die Jodpräparate in ganz besonderem Maße die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich gelenkt.[1]) Den Arbeiten von Baumann reihten sich die seines Schülers und Mitarbeiters Dr. Roos[2]) und anderer Forscher an und es wurde festgestellt, daß die physiologisch, pharmakologisch und therapeutisch wirksame Substanz in der Schilddrüse ein Jodeiweißkörper ist, der später mit verschiedenen Namen bezeichnet wurde: Thyrojodin (Baumann) Jodothyrin (Roos), jodhaltiges Toxalbumin (Blum[3])), Thyreoglobulin (Oswald[4])).

Die spezifische Wirkung der Schilddrüse selbst oder der Schilddrüsenextrakte einerseits und der aus der Schilddrüse dargestellten Jodeiweiß-Präparate andererseits wurde hauptsächlich nach ihrer Wirkung auf den Stickstoffwechsel bestimmt. Gleichzeitig wurden auch die übrigen Veränderungen, die beim Menschen oder bei Tieren unter dem Einflusse der in Rede stehenden Substanzen zustande kommen, nicht außer acht gelassen. Vor allem wurde von vielen Autoren der Einfluß

1) E. Baumann: Über das normale Vorkommen von Jod im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1895—96, Bd. 21, S. 319. — Der Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1896/97, Bd. 22, S. 1.

2) Roos: Über die Einwirkung der Schilddrüse auf den Stoffwechsel nebst Vorversuchen über die Art der wirksamen Substanz in derselben. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895, Bd. 21. 1898, Bd. 25. 1899, Bd. 28.

3) F. Blum: Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1899, Bd. 26.

4) A. Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1899, Bd. 27.

Digitized by Google

der Schilddrüsenpräparate auf die Frequenz der Herzkontraktionen hervorgehoben (W. Heinatz, Georg Buschau, Otto Lanz, Haskowec, Georgewsky, M. Ch. Livon, Dionys Hellin, C. Guinardet et E. Martin, Béla v. Fenyvessy, Njefedow u. a.). Von den genannten Forschern hat Dr. Dionys Hellin, der bereits früher eine eingehende Monographie unter dem Titel „Struma und Schilddrüse" (München 1893) veröffentlicht hatte, sich experimentell mit der Feststellung der Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf die Pulsfrequenz befaßt und dieser Frage eine besondere Abhandlung [1]) gewidmet. Diese Arbeit ist von großem Interesse, weil die bezüglichen Untersuchungen zum größten Teil vor der Entdeckung des Jods in der Schilddrüse durch Baumann ausgeführt wurden, teils auch aus dem Grunde, weil Dr. Hellin dann den Versuch gemacht hat, Jodalbumin und Jodnukleoalbumin, letzteres durch Jodierung des Milznukleoalbumins, künstlich darzustellen und mit den künstlich dargestellten Präparaten dieselben Resultate hinsichtlich der Beeinflussung des Pulses zu erzielen, die er bei der Anwendung der Schilddrüsenpräparate bekommen hatte. Die Resultate sind jedoch negativ ausgefallen, und auch die Versuche aller folgenden Forscher mit synthetisch hergestellten Jodeiweißkörpern die für die Schilddrüsenpräparate charakteristische spezifische Wirkung zu erzielen, sind erfolglos geblieben.

Im Jahre 1903 erhielt Prof. Schmiedeberg von der Firma C. F. Boehringer und Söhne (Mannheim) verschiedene Jodeiweißverbindungen, deren Untersuchung ich in der angedeuteten Weise unternahm. Die Untersuchung ergab, daß diese Jodeiweißkörper wie die Schilddrüsenpräparate einen starken Einfluß auf die Pulsfrequenz ausübten.

Was die physikalischen Eigenschaften betrifft, so stellten die von der Fabrik Boehringer gelieferten Jodeiweißkörper feine, bräunlich-gelbe, sehr lockere Pulver dar, welche an den Wandungen des Glasgefäßes nicht haften blieben. Die Substanzen lösten sich in Wasser überhaupt nicht, in schwachen Säuren zum Teil, sehr leicht und rasch in schwach alkalischer Flüssigkeit. Der Jodgehalt schwankte in den verschiedenen Präparaten, die von der chemischen Fabrik zu verschiedenen Zeiten geliefert wurden, in den Grenzen zwischen 2,83 und 6,92 %.

Was die pharmakologischen Eigenschaften der gelieferten

---

1) Dionys Hellin: Über den wirksamen Bestandteil der Schilddrüse Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 40, S. 121, 1897.

Digitized by Google

Präparate betrifft, so lassen die Protokolle der von mir an Hunden angestellten Versuche ersehen, in welcher Weise der von mir untersuchte Jodeiweißkörper die Pulsfrequenz beeinflußt.

Die Körpertemperatur der Versuchstiere wurde von mir sorgfältig und mindestens zweimal täglich, und zwar gegen 9 Uhr morgens und gegen 7 Uhr abends durch Einführung eines unter Winkel gekrümmten Thermometers in das Rektum gemessen. Gleichzeitig wurden Puls (an der A. femoralis) und Atmung gezählt. Nachdem die normalen Temperatur-, Puls- und Respirationsverhältnisse festgestellt waren, wurde zur Prüfung des Einflußes des in Rede stehenden Jodeiweißkörpers auf diese Vorgänge geschritten, und zu diesem Zwecke dem Versuchstiere mit der Nahrung eine bestimmte Quantität der zu prüfenden Substanz verabreicht. Nachdem ich nach mehrtägiger Fütterung der Versuchstiere mit dem Jodeiweißkörper ein bestimmtes Resultat erzielt hatte, setzte ich das Mittel aus und beobachtete die Veränderungen von seiten des Pulses, der Respiration und der Temperatur, die sich nunmehr bei dem Tiere zeigten.

I. Versuch.

Hündin von 2,4 kg Körpergewicht, ungefähr 1 1/2 Jahr alt, wurde seit den 29. Oktober ausschließlich mit Fleisch gefüttert; gesundes munteres Tier.

1903.	Temperatur vorm.	Temperatur nachm.	Respiration vorm.	Respiration nachm.	Puls vorm.	Puls nachm.	
30. Okt.	39,0	38,8	26	24	150	150	
31. =	39,0	38,9	26	25	144	144	
1. Nov.	38,8	38,9	26	24	148	146	
2. =	38,7	38,8	26	24	150	148	abends bekam das Tier mit der gewöhnl. Futteration 5,0 g Jodeiw. (Jod 2,83%).
3. =	38,9	38,8	24	22	146	166	Das Tier bekam noch 5,0 von demselben Jodeiweiß.
4. =	38,8	38,8	22	22	168	172	Noch 5,0 Jodeiweiß.
5. =	38,7	38,7	24	22	204-210	180	= 5,0 =
6. =	38,7	38,7	24	22	210	206	= 5,0 =
7. =	38,7	38,8	22	23	215	210	= 5,0 =
8. =	38,7	38,8	23	22	210	212	= 5,0 = Stuhl normal.
9. =	38,7	38,7	24	22	208	204	Jodeiweiß wird nicht mehr verabreicht.
10. =	39,1	39,0	24	23	196	185	Das Tier wurde um 11 Uhr vormittags gebadet.

Digitized by Google

1903	Temperatur vorm.	Temperatur nachm.	Respiration vorm.	Respiration nachm.	Puls vorm.	Puls nachm.	
11. Nov.	39,1	39,0	24	24	168	150	
12. =	39,4	39,2	26	24	144	160	morgens stellte sich Diarrhoe ein, was wahrscheinlich durch das Bad verursacht ist. Ich gebe dem Tiere Knochen.
13. =	39,2	39,0	24	24	156	144	Das Tier ist munter, die Fäces sind kompakter, die Stühle nicht zahlreich.
14. =	39,2	39,0	25	24	142	140	Sowohl Farbe wie Konsistenz der Fäces normal.
15. =	39,1	39,0	24	26	144	142	Das Tier ist munter und gesund.
16. =	39,0	39,0	24	22	144	140	

Auf Grund der vorstehenden Daten glaube ich vor allem darauf hinweisen zu müssen, daß während der ganzen Versuchsperiode bei dem Versuchstiere einigermaßen bedeutende Veränderungen weder von seiten der Respiration, noch von seiten der Temperatur eingetreten sind. Die Respiration bewegte sich während der 18tägigen Beobachtung in den Grenzen zwischen 22 und 26 in der Minute, während die Temperatur in derselben Zeit bis 39,1 gestiegen und bis 38,7 gefallen war — jedoch mit Ausnahme von 2—3 Tagen, an denen eine Temperatursteigerung bis 39,4 beobachtet wurde. Letztere Temperatur kann für einen Hund schon als subfebril gelten, und wenn wir nach der Ursache dieser höheren Temperatur in unserem Falle forschen wollen, so würden wir ohne Schwierigkeit auf die Tatsache stoßen, daß das Tier nach dem Baden an Durchfall litt und zugleich die Temperatur stieg, während andererseits das Fieber, welches am 12. November begonnen hatte, am 14. November abends bereits vollständig verschwunden war und zu derselben Zeit auch die Diarrhoe aufgehört hatte. Die geschilderte vorübergehende Erkrankung des Versuchstieres ist für die durch die Experimente gewonnenen Resultate ohne wesentlichen Belang. Die leichte und vorübergehende Erkrankung des Tieres hatte sich eingestellt, als die Fütterung mit dem Jodeiweißkörper schon seit 3 Tagen aufgehört hatte und der Einfluß der stattgehabten Fütterung auf die Pulsfrequenz bereits deutlich genug hervorgetreten war.

Nach dieser Vorbemerkung möchte ich zur Besprechung der Resultate dieses Versuchs übergehen.

Digitized by Google

Vor, während und nach der Fütterung mit dem Jodeiweißpräparat blieben Temperatur und Respiration, wie gesagt, unverändert. Diese Tatsache weist darauf hin, daß das Tier während der Versuchsperoide vollständig gesund war. Ganz andere Verhältnisse treten uns entgegen, wenn wir die Schwankungen des Pulses beim Versuchstiere während des Experiments näher ins Auge fassen. In der ersten Periode, d. h. vor der Fütterung des Hundes mit dem Jodeiweißpräparat (Jodgehalt 2,83 %) betrug die Pulsfrequenz 144—150 Schläge in der Minute, welche Zahl man für das junge Versuchstiere als normal gelten lassen kann. Die Abweichung von dieser Norm im Sinne einer Beschleunigung des Pulses beginnt 24 Stunden nach der ersten Fütterung des Versuchstieres mit dem Jodeiweißpräparat. Zum ersten Male hat das Tier das Jodeiweiß in einer Quantität von 5,0 g am 2. Nov. abends bekommen und am 3. Nov. konnte man schon eine Vermehrung der Pulsfrequenz um 16 Schläge in der Minute feststellen. Bei der weiteren täglichen Fütterung mit dem Präparat stieg die Pulsfrequenz allmählich immer mehr und mehr und erreichte am 3. Tage oder richtiger nach ungefähr 60 Stunden einen hohen Grad: man zählte nämlich in der Minute schon 204—210 Schläge. Die weitere Fütterung mit dem Jodeiweißpräparat bewirkte zwar noch eine weitere Steigerung der Pulsfrequenz, diese war jedoch unbedeutend: man konnte noch 2—3—5 Schläge in der Minute mehr zählen. So hatte die Pulsfrequenz unter dem Einflusse der andauernden Fütterung des Versuchstieres mit dem in Rede stehenden Jodeiweiß die größten Beträge von 210—215 Schlägen in der Minute erreicht. Die dritte Periode, nachdem seit dem 8. November abends die weitere Fütterung mit dem Jodeiweißpräparat abgebrochen war, ist durch allmähliche Wiederkehr der Pulsfrequenz zur Norm gekennzeichnet, sodaß der Puls bei der Zählung am 11. November bereits normal war, während die am 12. und 13. November eingetretene unbedeutende Beschleunigung desselben (um 6—10 Schläge in der Minute) auf das bereits erwähnte Unwohlsein des Tieres zurückzuführen ist und nicht in Betracht gezogen zu werden braucht, wenn man als Regel annimmt, daß mit der Unterbrechung der Zuführung des Jodeiweißkörpers die gesteigerte Pulsfrequenz beim Tiere allmählich sinkt und zur Norm zurückkehrt.

Das Resultat meines ersten Versuches geht somit dahin, daß die von mir untersuchte Jodeiweißverbindung in bedeutendem Grade die Pulsfrequenz steigert, daß die Steigerung der Pulsfrequenz schon gegen Ende des ersten Tages nach Beginn der Verfütterung des

Digitized by Google

Präparats wahrgenommen werden kann, daß die weitere Fütterung mit dem Jodeiweiß eine noch größere Steigerung der Pulsfrequenz, wahrscheinlich infolge der stattfindenden Ansammlung der wirksamen Substanzen im Blute, herbeiführt, daß aber die Steigerung der Pulsfrequenz nicht über eine gewisse Grenze hinausgeht und rasch zu sinken beginnt, sobald die Aufnahme von weiteren Mengen des Jodeiweißpräparats aufhört. Die Ursache der nachfolgenden Verringerung der Pulsfrequenz muß man in dem Umstand erblicken, daß die Jodpräparate die Eigenschaft besitzen, sich rasch aus dem Organismus zu eliminieren.

Dieses Experiment würde somit reichliches Material zu einer in pharmakologischer Beziehung interessanten Arbeit liefern. Es genügt darauf hinzuweisen, wie wichtig es wäre, die allmähliche Anhäufung von Jodeiweißkörpern im Blute experimentell nachzuweisen und dementsprechend die parallelgehende Steigerung der Pulsfrequenz aufzuzeichnen, sowie die Frage zu beantworten, womit wir es zu tun haben, wenn die weitere Zuführung des Jodeiweißkörpers eine weitere Steigerung der Pulsfrequenz nicht mehr bewirkt: Handelt es sich hier um Abstumpfung des Nervenapparats des Herzens gegen die größeren Quantitäten der im Blute zirkulierenden wirksamen Substanz, um Erschwerung der Resorption der Substanz (was weniger wahrscheinlich ist) oder um Steigerung der Fähigkeit des Organismus, große Quantitäten der wirksamen Substanz zu zerstören und zu eliminieren. Letztere Annahme hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich, und zwar in Anbetracht der von Dr. Faust[1]) bei seinen Untersuchungen über die Ursachen der Gewöhnung an Morphium experimentell festgestellten Tatsachen.

Da mir nur eine geringe Quantität des Präparats zur Verfügung stand, so war es mir unmöglich, das Experiment an demselben Tiere noch weiter fortzusetzen, was ich eigentlich tun wollte, um festzustellen, ob unser Präparat dieselben Erscheinungen hervorruft, wie sie von Dr. Hellin sowohl, wie von anderen Autoren bei der Fütterung von Hunden mit Schilddrüsenpräparaten beobachtet wurden, und um auf diese Weise entweder eine weitere Ähnlichkeit oder event. einen Unterschied in den übrigen Erscheinungen bei der Einwirkung des in Rede stehenden Jodeiweißkörpers und der Schilddrüsenpräparate auf den Organismus festzustellen.

Ich will jedoch von der Aufstellung anderer, nicht minder interessanter Fragen über die pharmakologische Wirkung des von

1) Arch. f. exp. Path. u Pharmak. 44. 1900.

Digitized by Google

mir untersuchten Jodeiweißkörpers Abstand nehmen und zu meinen Experimenten zurückkehren, von denen das zweite in der besten Weise die Resultate des ersten bestätigt.

II. Versuch.

Hündin, ca. 1 Jahr alt, Körpergewicht 3,5 kg, bekommt vom 24. Oktober an ausschließlich Fleischnahrung, wird in einem warmen Raume, und zwar in einem Käfig, im Laboratorium gehalten. Temperatur, Puls, Atmung wurden in diesem Falle genau so gemessen wie im vorigen.

1903.	Temperatur vorm.	Temperatur nachm.	Respiration vorm.	Respiration nachm.	Puls vorm.	Puls nachm.	
26. Okt.	38,7	38,5	36	30	120	120	das Tier ist ruhig und munter.
27. "	38,7	38,8	30	28	132	125	
28. "	38,8	38,7	34	28	132	130	am 28. Oktober abends wurden mit dem Futter 5,0 g Jodeiweiß (Jodgehalt 2,83 %) gegeben.
29. "	39,1	39,0	32	34	170	190	noch 5,0 Jodeiweiß.
30. "	39,1	39,0	32	34	180	180	am 30. Oktober wurde die Fütterung mit Jodeiweiß unterbrochen.
31. "	39,1	38,7	34	34	162	150	Das Tier ist sehr munter.
1. Nov.	38,9	39,0	32	34	120	125	
2. "	38,6	38,5	30	29	132	125	
3. "	38,6	38,5	30	29	132	125	abends bekam das Tier 5,0 Jodeiweiß (Jodgehalt 2,83 %.)
4. "	38,5	38,5	28	28	144	150	noch 5,0 Jodeiweiß.
5. "	38,4	38,5	28	28	150	164	" 5,0 "
6. "	38,3	38,4	28	27	192	190	" 5,0 "
7. "	38,5	38,5	29	28	200	204	" 5,0 "
8. "	38,3	38,2	27	29	204	202	" 5,0 "
9. "	38,1	38,2	28	28	200	200	die Verfütterung m. Jodeiweiß wurde unterbrochen.
10. "	38,7	38,5	28	29	192	180	Allgemeinzustand und subjektives Befinden des Tieres gut.
11. "	38,6	38,5	28	28	166	140	
12. "	38,4	38,4	29	29	125	130	
13. "	38,4	38,5	28	29	130	120	

Die vorstehenden Zahlen lassen dieselben Schlüsse zu, die wir aus dem ersten Experiment haben ziehen können, d. h. das Jodeiweiß erzeugt bei dem gesunden Hunde Steigerung der Pulsfrequenz, wobei Respiration und Temperatur während des Experiments unverändert bleiben. Die unter dem Einflusse des Jodeiweißpräparats

Digitized by Google

eintretende Steigerung der Pulsfrequenz konnte man in diesem Falle sogar früher wahrnehmen, als bei dem ersten Versuchstiere, und zwar trat beim Beginn beider Fütterungen die Steigerung der Pulsfrequenz schon 12 Stunden nach der Aufnahme des Mittels zutage; die Steigerung der Pulsfrequenz erreichte ihr Maximum jedoch langsam und nur unter dem Einflusse wiederholter Dosen des Präparats; die Rückkehr zur Norm geht auch hier nach Aussetzung des Jodeiweißpräparats allmählich vor sich.

Ich habe das in Rede stehende Präparat noch mehrere Male geprüft und stets dieselben Resultate erzielt, so daß die Tatsache der Beeinflussung der Pulsfrequenz durch den in Rede stehenden Jodeiweißkörper (Jodgehalt 2,83 %) außer jedem Zweifel ist. Von meinen weiteren in dieser Richtung angestellten Experimenten werde ich als Beispiel 1 oder 2 Experimente von derjenigen Serie mitteilen, die mit Jodeiweißsubstanzen, welche mehr Jod enthalten, ausgeführt worden sind.

III. Versuch.

Hündin von 3,3 kg Körpergewicht. Die Versuchsbedingungen sind dieselben wie in den früheren Versuchen, mit dem Unterschiede jedoch, daß das Versuchstier diesmal gemischte Nahrung bekam.

1904	Temperatur vorm.	Temperatur nachm.	Respiration vorm.	Respiration nachm.	Puls vorm.	Puls nachm.	Bemerkungen:
9. Jan.	38,6	38,5	18	17	114	110	Gesundheitszustand des Tieres sehr gut.
10. "	38,4	38,3	18	17	108	110	
11. "	38,4	38,7	17	17	105	120	Abends wurden 5,0 g Jodeiweiß (Jodgehalt 3,7 %) gegeben.
12. "	38,1	38,4	18	17	150	175	5,0 Jodeiweiß.
13. "	38,6	38,5	17	17	168	180	5,0 Jodeiweiß.
14. "	38,4	38,4	17	17	198	180	Das Tier ist vollständig gesund.
15. "	38,2	38,2	18	18	150	132	
16. "	38,3	38,3	17	17	114	108	

Auch dieses Experiment gibt das von mir schon geschilderte Bild der Veränderung der Pulsfrequenz unter dem Einflusse des Jodeiweiß, wobei es, wie man sieht, gleichgiltig ist, ob dasselbe mehr oder weniger Jod enthält. Die Veränderungen von seiten der Pulsfrequenz traten stets mit derselben Schnelligkeit und mit derselben Intensität ein, unabhängig davon, ob das Versuchstier ausschließliche Fleischnahrung oder gemischte Nahrung bekam: Eine Differenz in der Wirkung unseres Präparats in Abhängigkeit von dem jeweiligen Futter habe ich im Gegensatz zu anderen

Digitized by Google

Autoren, die eine solche beim Studium der Wirkung der Schilddrüsenpräparate bemerkt haben wollen, nicht wahrzunehmen vermocht. Aus diesem Grunde habe ich, trotzdem ich mit meinen Präparaten sowohl an Hunden, die auf Fleischdiät gesetzt waren, wie auch an Hunden, die gemischte Nahrung bekamen, Untersuchungen angestellt habe, es doch für überflüssig erachtet, darauf in den Protokollen hinzuweisen, und werde es auch künftighin nicht tun.

IV. Versuch.

Hündin von 3,8 kg Körpergewicht, bekam mit der Nahrung einen Jodeiweißkörper, der von derselben Fabrik geliefert wurde, aus der die früheren Präparate kamen, der aber im Vergleich zu den letzteren mehr Jod, und zwar 6,92 % enthielt. Dieses Präparat zeigte aber, trotzdem es in relativ großen Dosen und ziemlich lange Zeit gegeben wurde, keine konstante Wirkung und keine so deutlich ausgesprochene charakteristische Beschleunigung des Pulses wie die Präparate, in denen der Jodgehalt 4 % nicht überstieg. Um dies deutlicher vor Augen zu führen, will ich die Zahlen, die ich bei dem einen meiner bezüglichen Experimente erhalten habe, mitteilen.

1904	Temperatur vorm.	Temperatur nachm.	Respiration vorm.	Respiration nachm.	Puls vorm.	Puls nachm.	Bemerkungen:
16. Febr.	38,7	38,7	18	17	120	018	Das Tier ist vollständig gesund.
17. =	39,1	38,7	17	17	112	114	
18. =	38,7	38,6	18	17	118	116	Das Tier hat 5,07 Jodeiweiß (Jodgehalt 6,92 %) bekommen.
19. =	38,4	38,5	17	17	126	126	5,01 Jodeiweiß.
20. =	38,5	38,5	18	17	120	162	Jodeiweiß wird nicht gegeben.
21. =	38,6	38,7	17	18	156	144	Das Tier hat morgens 5,03 Jodeiweiß bekommen.
22. =	38,8	38,6	18	17	168	140	Das Tier hat abends 7,4 Jodeiweiß bekommen.
23. =	38,1	38,7	17	17	108	132	Noch 4,0 Jodeiweiß.
24. =	38,5	38,6	18	18	112	110	Noch 5,5 Jodeiweiß.
25. =	38,6	38,6	17	17	108	116	10,56 Jodeiweiß.
26. =	38,6	38,6	18	17	150	180	10,2 Jodeiweiß.
27. =	38,5	38,6	17	17	160	140	Das Tier hat Jodeiweiß nicht mehr bekommen. Sein subjektives Befinden ist vorzüglich.
28. =	38,6	38,5	17	18	120	120	
29. =	38,5	—	16	—	102	—	

Die vorstehenden Zahlen betreffs der Veränderung der Anzahl der Pulsschläge in der Minute bei der Fütterung des Versuchstieres

Digitized by Google

mit dem Jodeiweißkörper von 6,92% Jodgehalt geben nicht einmal einen durchaus überzeugenden Beweis für die Einwirkung dieses Präparats auf die Pulsfrequenz im Sinne einer Steigerung. Jedenfalls übt der größere Jodgehalt dieses Präparats keinen energischeren Einfluß auf die Pulsfrequenz als die jodärmeren Präparate. Wir werden weiter unten sehen, daß auch Präparate mit hohem Jodgehalt bei den hier angewendeten Gaben ganz präcise eine hohe Steigerung der Pulsfrequenz bewirken können. Wäre der prozentische und absolute Jodgehalt allein derjenige Faktor, der den Puls beeinflußt und Beschleunigung desselben hervorruft, so hätten wir im Jodkalium und in vielen anderen Präparaten, die Jod in Form einer anorganischen oder organischen Verbindung enthalten, ein mächtiges Mittel zur Beeinflussung des Pulses. Das ist aber in Wirklichkeit nicht der Fall. Ich habe mit verschiedenen anorganischen Jodverbindungen Versuche angestellt. Jodkalium in Gaben bis zu 2 g und Jodammonium in solchen von 0,5—1,0 blieben ohne bemerkenswerten Einfluß auf die Pulsfrequenz. Jedes dieser Mittel wurde nur einige Tage periodisch gegeben, um einen schädlichen Einfluß auf den Magen und andere Organe zu vermeiden. Von sonstigen käuflichen jodhaltigen Präparaten habe ich einige geprüft, in denen das Jod in organischer Verbindung enthalten ist, und zwar das Jodeigonnatrium, das Jodalbacid und das Jodolen, in denen das Jod in einer Verbindung mit Eiweiß enthalten ist, das Jodipin (das 25% und 10%ige), welches Repräsentant der jodierten Fette ist, ferner das Jodopyrin, ein Derivat der aromatischen Reihe, und schließlich eine Verbindung des Jods mit Coffeïn. Einen beschleunigenden Einfluß auf den Puls üben die soeben aufgezählten Mittel nicht aus, mit Ausnahme des Jodcoffeïns. Ich teile im folgenden zunächst einige Versuche mit, welche dartun, daß nicht alle Jodeiweißverbindungen eine Beschleunigung der Pulsfrequenz herbeizuführen imstande sind, wie es ja auch Hellin gefunden hatte.

Die bezeichneten Präparate wurden entweder mit Milch oder mit Fleisch und Brot verabreicht oder vermittelst einer Magensonde vor der Fütterung unmittelbar in den Magen eingeführt, wobei die Wahl der Verabreichungsmethode sich danach richtete, wie es in dem jeweiligen Falle leichter, bequemer und sicherer war, dem Versuchstiere in den Magen die gewünschte Substanz einzuführen.

Um die Protokolle der Versuche mit den bezeichneten Präparaten in möglichster Kürze wiederzugeben, sehe ich von einer Angabe der Temperatur- und Respirationszahlen ab, da die Schwankungen derselben bei den Versuchstieren während der ganzen Zeit

Digitized by Google

des Versuchs nicht über die Grenzen der normalen Verhältnisse hinausgingen. Die Hunde wurden vor Beginn des Experiments gewöhnlich sorgfältig untersucht, um sich auf diese Weise über deren Gesundheitszustand Gewißheit zu verschaffen.

V. Versuch.

Jodeigon-Natrium s. Natrium jodalbuminatum, mit einem Jodgehalt von ca. 15 %.

Gesunder, munterer Hund von 2,5 kg Körpergewicht. Darmfunktion normal. Normale Pulsfrequenz 98—120 in der Minute.

1904.			Pulsschläge in der Minute. vorm.	nachm.
2. Febr.	gegeben 1,0	Jod-Eigon-Natrium	100	104
3. =	= 2,0	= =	120	120
4. =	= 4,0	= =	112	112
5. =	= 2,0	= =	116	102

Am 6. und 7. Februar war das Tier krank; es litt an Diarrhoe und Erbrechen, infolgedessen nehme ich von einer Notierung der Pulszahlen Abstand, da sonst unrichtige Schlußfolgerungen Platz greifen können; das Jod-Eigon-Natrium gab ich aber dem Versuchstiere auch in diesen Tagen, und zwar am 6. Februar 1,25 und am 7. Februar gleichfalls 1,25; am 8. Februar haben Diarrhoe und Erbrechen bei dem Tiere bedeutend nachgelassen, und es macht den Eindruck eines vollständig gesunden.

1904.				
8. Febr.	1,25	Jod-Eigon-Natrium	130	120
9. =	nicht gegeben	= =	124	114

10. = und an den folgenden Tagen wurde eine Nachwirkung auf den Puls nicht wahrgenommen: letzterer zählte von 96 bis 120 Schläge in der Minute.

VI. Versuch.

Jodalbacid in Pastillen zu 0,5 g mit einem Jodgehalt von 0,05 g, wie sie in der Praxis angewendet werden.

Gesunder Hund von 2,48 kg Körpergewicht.

1904.			Puls vorm.	nachm.
10. Febr.	2	Pastillae Jodalbacid	96	102
11. =	2	= =	90	114
12. =	2	= =	120	112
13. =	3	= =	112	104
14. =	Jodalbacid war nicht gegeben		—	—
15. =	3	Pastillae Jodalbacid	116	138
16. =	4	= =	118	116
17. =	Jodalbacid war nicht gegeben		120	108

Das Tier war vollständig gesund, hatte durchaus normalen Stuhl und in der folgenden Periode eine Pulsfrequenz von nicht über 120. Die am 15. Februar festgestellte Pulsfrequenz von 138 Schlägen

Digitized by Google

in der Minute kann nicht durch den Einfluß des Jodalbacids auf das Herz erklärt werden, da sämtliche übrige Zahlen, die bei der Fütterung des Tieres mit Jodalbacid gefunden wurden, nicht gestatten, diesem Mittel auch nur eine unbedeutende beschleunigende Wirkung auf den Puls beizumessen.

VII. Versuch. Jodipin.

Gesunder Hund von 2,63 kg Körpergewicht. Pulsfrequenz 110—130 Schläge in der Minute. Das Jodipin wird in Form einer Emulsion mittelst Sonde direkt in den Magen eingeführt.

1904			Puls vorm.	Puls nachm.
25. Jan.	4,0	Jodipin (Jodgehalt 25 %)	114	109
26. =	4,0	=	126	132
27. =	4,0	=	126	120
28. =	4,0	=	120	112
29. =	4,0	=	132	120
30. =	4,0	=	140	130
31. =	Jodipin wurde nicht gegeben		96	100
1. Febr.			102	98

Auch an den folgenden Tagen betrug die Pulsfrequenz 100—120. Es ist somit sicher, daß das Jodipin mit einem Jodgehalt von 25 % eine Beschleunigung der Herztätigkeit nicht herbeiführt, wohl aber reizt es den Darm, indem es schon nach der ersten Dosis eine starke Diarrhoe, Reizerscheinungen von seiten des Mastdarms und Tenesmen erzeugte. Diese unerwünschte Erscheinung von Seiten des Darmes tritt nicht zutage, wenn man Jodipin anwendet, welches nur 10 % Jod enthält; aber auch dieses Jodipin bleibt ohne Einfluß auf das Herz, selbst wenn man es in entsprechend größeren Dosen gibt. Ich glaube mich nur auf diesen Hinweis beschränken und von der Wiedergabe der Protokolle meiner Experimente mit dem 10 %igen Jodipin Abstand nehmen zu können.

VIII. Versuch. Jodolen, Jodeiweiß mit 36 % Jod.

Gesunder Hund von 6,8 kg Körpergewicht. Pulsfrequenz 118—132 Schläge in der Minute.

1904.			Puls vorm.	Puls nachm.
21. März	4,0	Jodolen	120	122
22. =	4,0	=	138	126
23. =	4,0	=	118	134
24. =	6,0	=	116	126
25. =	6,0	=	126	126
26. =	6,0	=	124	118
27. =	Jodolen wurde nicht gegeben		120	126
28. =	=	=	134	120

Digitized by Google

Ohne den Puls zu beeinflussen, ruft das Jodolen eine Nebenwirkung hervor, die sich durch allmähliche Verringerung des Appetits dokumentiert.

IX. Versuch. Jodopyrin.

Gesunder Hund von 6,78 kg Körpergewicht. Pulsfrequenz 108—132 Schläge in der Minute.

1904.			Puls vorm.	Puls nachm.
16. März	1,0	Jodopyrin	120	132
17. =	1,0	=	132	132
18. =	1,0	=	126	118
19. =	1,0	=	120	118
20. =	1,0	=	114	116
21. =	Jodopyrin wurde nicht gegeben		120	122

Die Pulsfrequenz war auch in der folgenden Periode nicht höher, so daß man auch hinsichtlich des Jodopyrins an der Ansicht festhalten muß, daß dieses Mittel in Dosen, die die üblichen therapeutischen nicht übersteigen, eine Steigerung der Pulsfrequenz nicht herbeiführt.

X. Versuch. Jodcoffeïn.

Vollständig gesunder und munterer Hund von 2,89 kg Körpergewicht. Pulsfrequenz 102 — 120 Schläge in der Minute.

1904.		Puls.
1. März	3 h 45 M. wurde 0,5 Jodcoffeïn gegeben	105
	3 h 55 =	108
	4 h	112
	4 h 15 =	120
	5 h	132
	6 h	170
	7 h	160
2. März	1 h nachm. wurde 0,5 Jodcoffeïn gegeben	102
	3 h 50 M.	174
	5 h 50 =	180
	7 h 50 =	210
5. März	11 h vorm. wurde 0,5 Jodcoffeïn gegeben	120
	3 h nachm.	200
	6 h =	215
	8 h abends	208

Digitized by Google

Am Morgen der folgenden Tage war sowohl in diesem, wie auch in einer Reihe weiterer von mir ausgeführter Versuche der Puls der Hunde, die Jod-Coffeïn bekamen, jedesmal nicht frequenter als in der Norm, so rasch hörte die Wirkung des Jod-Coffeïns auf, welches übrigens auch auf den Puls von Kaninchen die gleiche Wirkung ausübt. Bei Kaninchen steigt unter dem Einflusse des Jod-Coffeïns die Pulsfrequenz dermassen, daß es absolut unmöglich ist, auch annähernd die Zahl der Pulsschläge oder Herzkontraktionen zu zählen: Hierauf kehrt der Puls rasch, und zwar in einem Zeitraume von ungefähr 12 — 14 Stunden, zur Norm zurück.

Bei diesen Versuchen mit Jodcoffeïn legte ich mir natürlich zunächst die Frage vor, ob wir es hier nicht mit einer Wirkung des Coffeïns selbst zu tun haben. Ich habe nun in dieser Richtung mit reinem Coffein Versuche angestellt und dabei Resultate erzielt, die ihrem Charakter nach mit denjenigen, die ich bei den Versuchen mit Jod-Coffeïn erhalten habe, genau übereinstimmen. Man wird sich die Wirkung des Jod-Coffeïns als unabhängig von dem Jodgehalt erklären müssen, da der Coffeïn selbst beim Hunde eine Steigerung der Pulsfrequenz bis zu 240 Schlägen in der Minute herbeiführt. Die Jodierung des Coffeïns erzeugt somit keinen neuen Körper, der der Pulsbeschaffenheit gegenüber andere Eigenschaften hätte als diejenigen, die er schon vor der Jodierung besessen hatte. Wir sehen, daß das Jod-Coffeïn die Eigenschaft, den Puls zu beschleunigen, beibehalten hat.

Die vorstehenden Ausführungen berechtigen uns zu dem Schluß, daß das uns von der chemischen Fabrik C. F. Boeringer Söhne in Mannheim gelieferte Jodeiweiß nach seiner Wirkung auf den Puls ganz gesondert dasteht und in dieser Richtung nur mit den Schilddrüsenpräparaten verglichen werden kann, mit welchen letzteren bereits eine große Anzahl von Beobachtungen ausgeführt worden sind, aus denen die beschleunigende Wirkung derselben auf den Puls hervorgeht. Ich glaube infolgedessen von einer Wiedergabe meiner in derselben Richtung mit der Schilddrüse ausgeführten Experimente Abstand nehmen zu können, will aber bemerken, daß die Schilddrüse, selbst wenn sie 10 Monate lang der Einwirkung von konzentrierter Essigsäure ausgesetzt war, ihre Wirkung auf Tiere nicht einbüßt und bei diesen immer noch Steigerung der Pulsfrequenz hervorruft.

Wie Hellin habe ich die Schilddrüsen der Verdauung mit künstlichem Magensaft unterworfen. Ich benutzte dazu die erwähnten Drüsen, welche 10 Monate lang in konzentrierter Essig-

Digitized by Google

säure gelegen hatten. Ich spülte sie zuerst mit Wasser ab, behandelte sie dann bis zur bleibenden schwach alkalischen Reaktion mit verdünnter Kalilauge, neutralisierte mit Salzsäure, wusch gut mit Wasser aus und brachte sie dann in den künstlichen Magensaft. Bei der Verdauung ging ein großer Teil unter Bildung von Propeptonen und Peptonen in Lösung. Die Masse wurde dann filtriert und das Filtrat, nach vorangehender sorgfältiger Neutralisation mit Salzsäure, mit Chlornatrium bis zur Sättigung der Lösung versetzt, um die primären Albumosen (Protalbumose, Heteroalbumose), sowie Deutero-Albumosen (Kühne, Chittenden, Neumeister) abzuscheiden. Dieselben wurden abfiltriert. Das Filtrat enthält noch Deutero-Albumosen und Peptone. Der Niederschlag wurde nach sorgfältigem Auswaschen mit gesättigter Chlornatrium-Lösung in einen Dialysator gebracht und der Dialyse bis zur vollständigen Entfernung der Salze unterworfen; desgleichen wurden mittelst Dialyse auch die Salze aus dem Filtrat eliminiert. Diese zwei Produkte des Schilddrüsenpräparats wurden an Hunde verfüttert, wobei sowohl das eine wie das andere Präparat bedeutende Beschleunigung des Pulses bewirkte, wie dies aus folgenden Experimenten ersichtlich ist.

XI. Versuch.

Einem Hunde, bei dem die Pulsfrequenz 100—120 Schläge in der Minute betrug, wurde Albumose verfüttert.

1904.		Puls vorm.	Puls nachm.						
9.	März	106	106	7h	abends	wurden	2,0 g	Albumosen	gegeben.
10.	=	102	138	7h	abends	wurden	2,0 g	=	=
11.	=	120	138	7h	abends	wurden	2,0 g	=	=
12.	=	144	180	7h	=	=	4,0 g	=	=
13.	=	180	170	} Das Tier bekommt keine Albumose mehr.					
14.	=	140	114						

XII. Versuch.

Die normale Pulsfrequenz beträgt bei diesem Versuchstiere 110—120 Schläge in der Minute.

1904.		Puls vorm.	Puls nachm.						
9.	März	114	110	7h	abends	wurden	3,5 g	Pepton	gegeben.
10.	=	132	120	7h	=	=	3,5	=	=
11.	=	180	190	7h	=	=	3,0	=	=
12.	=	180	182	7h	=	=	3,0	=	=
13.	=	220	200	} Pepton wird nicht mehr gegeben.					
14.	=	144	110						

Digitized by Google

Die vorstehenden Versuche zeigen, daß die Wirkung der aus der Schilddrüse gewonnenen Albumosen und Peptone auf die Pulsfrequenz die gleiche ist wie diejenige der Schilddrüse selbst. Die Peptone bewirken eine Steigerung der Pulsfrequenz etwas früher als die Albumosen, was dadurch erklärt werden kann, daß die Peptone, die in den Magen als solche eingeführt werden, rascher zur Resorption gelangen als die Albumosen, die noch weitere Veränderungen erfahren.

Noch interessanter in bezug auf die Differenz der Wirkung der Albumosen und der Peptone auf die Pulsfrequenz zeigten die Verdauungsprodukte des von mir untersuchten Jodeiweißkörpers der mir, wie oben angegeben, von der Fabrik C. F. Boeringer & Söhne in Mannheim geliefert war. Die Abtrennung der Albumosen von den Peptonen wurde entweder nach Kühne mittelst Chlornatrium und nachfolgender Dialyse oder durch Fällung mit Chlorammonium bzw. durch verdünnte Essig- oder Salzsäure und Alkalien bewirkt. Nachdem ich nach vorangehender Verdauung mittelst künstlichen Magensafts die Albumosen von den Peptonen mit Hilfe des einen oder des anderen der im Vorstehenden bezeichneten Verfahren abgetrennt hatte, habe ich mehrere Male die Wirkung der einen und der anderen auf die Pulsfrequenz bei Hunden geprüft und stets ein und dasselbe Resultat erhalten: die Albumosen beschleunigten den Puls, während die Peptone auf den Puls keine Wirkung ausübten. Diese Erscheinung ist um so beachtenswerter, als das Vorhandensein von Jod in den Präparaten von mir jedesmal mit durchaus positivem Resultat kontrolliert wurde. Ich bestimmte auch quantitativ den Jodgehalt in den Peptonen, die ich mittelst Verdauung der Jodeiweißkörper mit verschiedenem Jodgehalt in künstlichem Magensaft dargestellt hatte, und fand jedesmal bedeutenden Jodgehalt. Von einer zahlenmäßigen Angabe des Jodgehalts in den Albuminen und Peptonen möchte ich diesmal Abstand nehmen, da die Jodbestimmung in den Präparaten noch nicht abgeschlossen ist; ich muß aber bemerken, daß die verschiedene Wirkung der Präparate auf den Puls meiner Meinung nach nicht durch die Menge des in den Präparaten enthaltenen Jods zu erklären ist, sondern wahrscheinlich durch die Verschiedenheit der Struktur, die zwischen den Albumosen und den Peptonen aus künstlich dargestelltem Jodeiweiß besteht.

Um den Unterschied, der zwischen der Wirkung der Albumosen und derjenigen der Peptone auf den Puls besteht, zu veranschaulichen, will ich die bezüglichen Versuche mitteilen, ohne die die Temperatur

Digitized by Google

und die Respiration betreffenden Daten anzugeben, die ich stets bei der Bestimmung der Pulsbeschaffenheit notiert habe. Bei allen im Nachstehenden geschilderten Versuchen waren die Versuchstiere vollständig gesund, und die Schwankungen der Temperatur- und Respirationskurve gingen über die gewöhnlichen, für Hunde als normal geltenden Grenzen nicht hinaus.

XIII. Versuch.

Der Jodeiweißkörper mit 2,83% Jodgehalt wurde 11 Tage lang der Verdauung mit künstlichem Magensaft unterworfen, hierauf, nach vorangehender Neutralisation und Filtration, mittelst Kochsalz ausgefällt, der abfiltrierte Niederschlag mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und bis zur vollständigen Entfernung der Salze dialysiert, das Filtrat auf dem Wasserbad eingetrocknet und gleichfalls dialysiert. Ich bekam in dieser Weise zwei Präparate, die frei von Salzen waren und gepulvert wurden: 1) Albumosen und 2) Peptone. Diese Präparate wurden an ein und denselben Hund verfüttert, bei dem die normale Pulsfrequenz 108—120 Schläge in der Minute betrug.

1904.	Puls vorm.	Puls nachm.	
17. Jan.	120	116	abends wird 5,0 Albumose gegeben.
18. =	150	170	= = 5,0 = =
19. =	190	212	Albumose wird nicht gegeben.
20. =	170	130	
21. =	120	116	8^h abends wird 6,5 Pepton gegeben.
22. =	120	116	7^h = = 6,9 = =
23. =	118	108	8^h = = 6,8 = =
24. =	120	118	} Pepton wird nicht mehr gegeben.
25. =	114	109	}

Aus diesem Versuche geht hervor, daß die durch Verdauung unseres Jodeiweißkörpers gewonnenen Albumosen eine Beschleunigung des Pulses hervorrufen, während die Peptone eine derartige Wirkung nicht besitzen. Dieses Resultat wiederholte sich mit stets gleichbleibendem Erfolge in allen meinen Versuchen, so daß es nicht erforderlich ist, weitere Protokolle wiederzugeben. Ich möchte nur hervorheben, daß der Jodeiweißkörper vor seiner künstlichen Verdauung gleichfalls auf seine Wirkung auf den Puls geprüft wurde, wobei es sich stets ergab, daß die Beschleunigung des Pulses durch die Albumosen rascher eintritt und auch rascher wieder verschwindet, als diejenige durch den Jodeiweißkörper, der noch keiner Verdauung ausgesetzt war.

Weitere Versuche habe ich mit Albumose ausgeführt, welche von der Fabrik dargestellt war, die uns das Jodeiweiß geliefert hatte.

Digitized by Google

Diese Albumose enthielt 10 % Jod. Auch dieses Präparat bewirkte eine Beschleunigung des Pulses, wie aus folgendem Versuche hervorgeht.

XIV. Versuch.

Gesunder Hund von 8,3 kg Körpergewicht. Normale Pulsfrequenz 110—120 Schläge, Temperatur 38,8—39,1, Respiration 18—20 in der Minute.

1904.	Puls vorm.	Puls nachm.	
9. Mai	118	120	8^h abends wird 5,0 g Jodeiweiß-Albumose, Jodgehalt 10 % gegeben.
10. "	180	198	8^h abends wird 5,0 Jodeiweiß-Albumose gegeben.
11. "	220	200	Albumose wird nicht gegeben.
12. "	176	140	
13. "	126	112	8^h abends wird 5,0 Jodeiweiß-Albumose (Jodgehalt 10 %) gegeben.
14. "	180	205	8^h abends wird 5,0 Jodeiweiß-Albumose gegeben.
15. "	220	240	8^h abends wird 5,0 Jodeiweiß-Albumose gegeben.
16. "	240	246	Albumose wird nicht gegeben.
17. "	180	168	
18. "	210	168	
19. "	132	120	

Wir sehen, wie hoch die Pulsfrequenz steigt, wenn bedeutende Dosen Jodeiweißalbumose verfüttert werden. Ich muß noch hinzufügen, daß die vorstehenden Zahlen nicht absolut genau sind, da es bei einer solchen Frequenz schwer ist, den Puls sicher zu zählen, und deshalb Irrtümer von 10—12 Schlägen in der Minute wohl unterlaufen können.

Dieser Versuch zeigt eine Abweichung von dem gewöhnlichen Schema der Wirkung in dem Sinne, daß nach dem Aussetzen der Fütterung mit Albumose der Puls am 3. Tage wieder frequenter wurde, und zwar betrug die Pulsfrequenz am 17. Tage 180—168, am 18. Tage wiederum 210, obgleich Jodalbumose nicht mehr gegeben wurde. Worin die Ursache dieser Abweichung vom gewöhnlichen Verlauf der Verminderung der Pulsfrequenz, welche stetig abnehmend erfolgt, liegt, läßt sich mit Bestimmtheit nicht sagen; wahrscheinlich handelt es sich hier um eine zufällige Erscheinung, da ich dieselbe nur einmal unter meinen zahlreichen Versuchen beobachtet habe. Hohe Pulsfrequenz wurde von mir auch bei Verfütterung von weit geringeren Dosen beobachtet, auch mit Präparaten, die ich selbst durch Verdauung des von der Fabrik gelieferten Jod-

Digitized by Google

eiweißkörpers mit künstlichem Magensaft in folgender Weise gewonnen hatte.

Das Jodeiweiß (Jodgehalt 3,16 %) wurde im Brutschrank 14 Tage lang der Verdauung unterworfen, dann filtriert, das Filtrat neutralisiert und aus der schwachalkalischen Lösung die Albumose mittelst Essigsäure ausgefällt. Der Niederschlag wurde wieder in einer schwachen Ätzkali-Lösung gelöst, aus der Lösung mit Essigsäure gefällt, der Niederschlag 18 Tage lang durch Dekantieren, mittelst zweimal täglichen Wechselns des Wassers, ausgewaschen.

XV. Versuch.

Diese Albumose wurde an einen Hund verfüttert, bei dem die normale Pulsfrequenz 114—126 Schläge in der Minute betrug.

1904	Puls vorm.	Puls nachm.	
28. März	114	120	1,1 g Albumose verabreicht.
29. =	144	146	1,2 = = =
30. =	150	170	2,0 = = =
31. =	180	218	2,0 = = =
1. April	236	226	Albumose wird nicht gegeben.
2. =	186	160	
3. =	140	120	

Dieses Experiment zeigt, daß man schon durch kleine Albumose-Gaben eine hohe Steigerung der Pulsfrequenz hervorrufen kann, die beim Tiere unter dem Einflusse des einverleibten Präparats rasch eintritt, um dann ebenso rasch zu verschwinden, sobald die Einverleibung von Albumose aufhört.

Die vorstehenden Versuche sowohl, wie auch eine Reihe von weiteren, hier nicht beschriebenen zeigen, daß die von mir angewendeten Jodeiweiß- und Jodalbuminoseverbindungen ganz regelmässig und sicher maximale Steigerungen der Pulsfrequenz hervorrufen. Dabei muß besonders hervorgehoben werden, daß diese Präparate an Hunden nicht die geringste schädliche Nebenwirkung ausübten, so daß die Tiere, welche längere Zeit zu Versuchen mit den Jodeiweiß-Präparaten gedient hatten, dank der guten Pflege und der guten Fütterung an Körpergewicht zunahmen und viel munterer wurden. Störungen irgend welcher Art konnten bei den Tieren nach dem Gebrauche der Jodeiweißpräparate niemals wahrgenommen werden.

Die Kreislaufsverhältnisse während dieser Pulssteigerung habe ich nicht näher untersucht. Doch habe ich bei meinen Versuchen die Beobachtung gemacht, daß während der Pulssteigerung die Füllung

Digitized by Google

der Arterien bedeutend stärker war als vor der Zuführung der Jodverbindungen, indem die Pulswelle höher erschien, sodaß der Pulse leichter gezählt werden konnten. Welche Wirkungen diesen Jodeiweißverbindungen sonst noch zukommen, z. B. auf den Stoffwechsel habe ich ebenfalls noch nicht untersucht. Es kann aber wohl als sicher angenommen werden, daß, da die charakteristische Pulssteigerung mindestens ein wesentliches Merkmal des Drüsenjodeiweißes ist, die von mir untersuchten Präparate auch in anderer Beziehung mit dem letzteren übereinstimmen werden. Versuche an Menschen in solchen Fällen, in denen Jodpräparate zur Anwendung kommen, werden darüber näheren Aufschluß geben.

Druck von J. B. Hirschfeld, Leipzig.

Digitized by Google

Digitized by Google

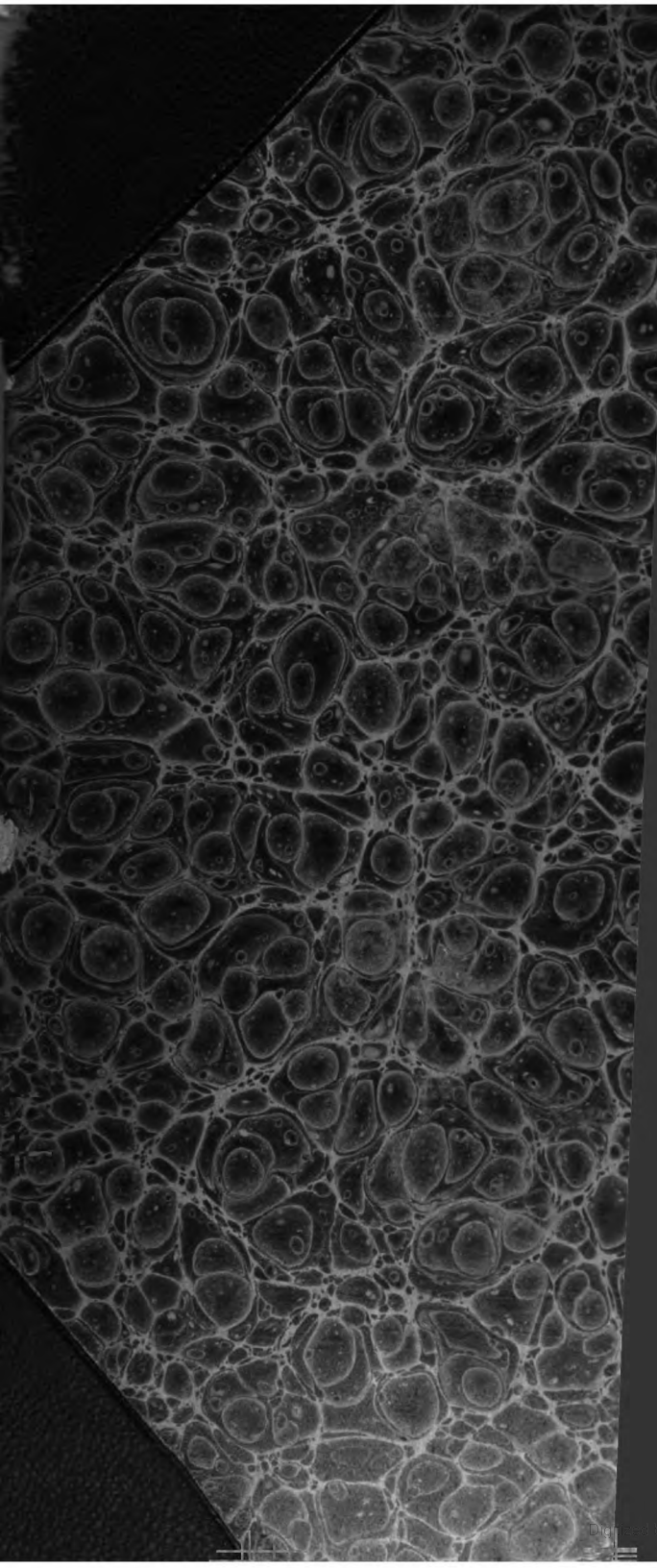
Digitized by Google

Digitized by Google

Digitized by Google

41B212+

Digitized by Google



Digitized by Google